

Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España



Enero 2013

Grupo de trabajo tos ferina 2012

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Grupo de Trabajo Tos ferina 2012:

Aurora Limia Sánchez (DGSPCI, MSSSI)
José Antonio Navarro Alonso (Murcia)
Josefa Masa Calles (CNE, ISCIII)
Amós José García Rojas (Canarias)
Flora Martínez Pecino (Andalucía)
Francisco Salmerón García y Susana López Hernández (AEMPS, MSSSI)
Moisés Cameno Heras (Madrid)
Ismael Huerta González (Asturias)
Luis Urbiztondo Perdices (Cataluña)
Eliseo Pastor Villalba (C. Valenciana)

Otros participantes que han colaborado:

Pedro Serrano Aguilar (REDISSEC, Servicio Canario de la Salud)
Ana Sagredo Rodríguez (AEMPS, MSSSI)
M^a Victoria Martínez de Aragón (CNE, ISCIII)

Coordinación del Grupo de Trabajo y del documento:

*Aurora Limia Sánchez (Subdirección de Promoción de la Salud y Epidemiología.
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)*

Documento aprobado por la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones el día 22 de enero de 2013.

Referencia sugerida de este documento:

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.

Contenido

	<u>Página</u>
Resumen ejecutivo / <i>Executive summary</i>	5
1. Antecedentes	7
2. Justificación y objetivo	7
3. Características del agente infeccioso, de la enfermedad y de la respuesta inmunológica	8
4. Programas de vacunación frente a tos ferina	9
4.1 Política de vacunación en España	9
4.2 Coberturas de vacunación en España	11
4.3 Programas de vacunación en otros países de nuestro entorno	12
5. Situación epidemiológica de la tos ferina	14
5.1 Vigilancia de la tos ferina en España	14
5.2 Situación epidemiológica	14
5.3 Conclusiones	24
6. Vacunas disponibles en España. Eficacia, efectividad y seguridad.	25
6.1 Vacunas disponibles en España	25
6.2 Revisión de la eficacia/efectividad y seguridad de las vacunas frente a tos ferina	27
7. Impacto de diferentes estrategias de vacunación en la enfermedad	38
7.1 Vacunación en la infancia	38
7.2 Vacunación neonatal	40
7.3 Vacunación en el embarazo	40
7.4 Vacunación en familiares y cuidadores (estrategia del nido o <i>cocooning</i>)	42
7.5 Vacunación en adolescentes y adultos jóvenes	42
7.6 Vacunación en sanitarios	43
7.7 Conclusiones	44
8. Análisis económico de distintas estrategias	46
8.1 Revisión de los estudios económicos disponibles	46
8.2 Impacto presupuestario de las estrategias de vacunación en España	47
9. Conclusiones	48
10. Recomendaciones	49
11. Anexo	50
12. Bibliografía	57

Acrónimos utilizados

ACIP	Comité asesor de vacunación de Estados Unidos (<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>)
CCAA	Comunidades autónomas y ciudades de Ceuta y Melilla
CA	Comunidad autónoma
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
DT	(Vacunas frente a) difteria y tétanos
DTP	(Vacunas frente a) difteria, tétanos, tos ferina
dTpa	(Vacunas frente a) difteria, tétanos y tos ferina de baja carga antigénica
DTPa	(Vacunas frente a) difteria, tétanos y tos ferina acelular
DTPw	(Vacunas frente a) difteria, tétanos y tos ferina de células enteras o completas
ECDC	Centro Europeo de Control de Enfermedades (<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
EEUU	Estados Unidos de América
FHA	hemaglutinina filamentosa
OMS	Organización Mundial de la Salud
PRN	pertactina
SAGE	Grupo de Expertos para Asesoría Científica, de la OMS (<i>Scientific Advisory Group of Experts</i>)
Td	(Vacunas frente a) tétanos y difteria de baja carga antigénica
TP	toxina pertussis
UE	Unión Europea
F 2,3	fimbrias 2,3
AETS	Agencia Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Resumen ejecutivo

En este documento se ha realizado una revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España. Para ello, se ha revisado la epidemiología de la enfermedad y la evidencia disponible sobre el impacto que las diferentes estrategias tienen en la epidemiología de la tos ferina en países de nuestro entorno.

El objetivo de este trabajo es aportar una evaluación de la evidencia disponible para consensuar el programa de vacunación frente a la tos ferina en todas las comunidades autónomas en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

En España, a pesar de mantener elevadas coberturas de vacunación, se observan ciclos epidémicos de tos ferina cada 3-5 años, con un aumento en la incidencia desde el año 2010, como está ocurriendo en países de nuestro entorno. Este incremento de incidencia afecta a niños menores de un año, sobre todo a menores de dos meses que todavía no han recibido la vacuna y a adolescentes y adultos mayores de 15 años de edad.

La evidencia disponible muestra que las vacunas acelulares frente a tos ferina son efectivas para prevenir la enfermedad, aunque proporcionan una protección a corto plazo. La vacunación sistemática del lactante con primovacuna y dos dosis de recuerdo antes de los 6 años es probablemente el esquema que ofrece mayor protección a los niños frente a tos ferina. Las estrategias de vacunación dirigidas a adolescentes, adultos y familiares y cuidadores de un recién nacido no muestran evidencia sólida de disminución de la carga de enfermedad en lactantes a nivel poblacional. En el momento actual hay importantes cuestiones pendientes en relación con la vacunación de embarazadas y la vacunación del neonato.

Se recomienda dirigir los esfuerzos del programa de vacunación a prevenir las hospitalizaciones y los fallecimientos en niños menores de 3 meses de edad. En este sentido, se recomienda mantener el actual esquema de vacunación insistiendo en la vacunación “en tiempo”, sobre todo en las dosis de primovacuna. Además, se realizan otras recomendaciones en cuanto a la implementación de estrategias en situaciones epidemiológicas particulares.

Executive summary

This document reviews the Pertussis Vaccination Programme in Spain. The pertussis epidemiology in Spain and the evidence available about the impact of different vaccination strategies on the disease in other similar countries has been taken into account.

The objective of this report is to provide a review of the evidence available in order to reach consensus on the vaccination programme against pertussis into the Interterritorial Council for every Region in Spain.

Epidemic peaks in the incidence of pertussis every 3 to 5 years are observed in Spain in spite of high vaccination coverage. An increase in incidence is observed since 2010 as has been demonstrated in other countries with similar vaccination programmes and coverage. This increase is observed in infants, mainly those younger than 2 months too young to be vaccinated, and in adolescents and adults over 15 years of age.

The evidence available shows that acellular pertussis vaccines are effective to prevent disease although they provide a short-term protection. Systematic vaccination of infants and the administration of two booster doses in toddlers and children younger than 6 years provide the best protection in infants against pertussis. Immunization strategies directed to adolescents,

adults and family members of a neonate fail to show a solid evidence of decreasing of burden of disease in infants at a population level. Immunization during pregnancy and vaccination of neonates show important unresolved issues.

To direct the objective of the vaccination programme in the prevention of hospitalization and dead in infants younger than 3 months is recommended. In this sense, maintaining the current immunization schedule insisting on the administration of vaccines "on time", mainly the primary vaccination, is paramount. Besides, another recommendation is directed to implement immunization strategies in particular epidemiological situations.

1. Antecedentes

El pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), reunido el 18 de marzo de 2010, estableció una serie de acuerdos con la finalidad de garantizar la sostenibilidad y la cohesión del Sistema Nacional de Salud en el marco del Pacto por la Sanidad. Entre los acuerdos que se prevé adoptar a corto plazo figuraba la aprobación de un nuevo calendario único de vacunación para España.

En su reunión del 29 de febrero de 2012, el CISNS aprobó un calendario en el que se mostraba la convergencia de algunas de las bandas del calendario sistemático de vacunación infantil. En la reunión de la Comisión de Salud Pública el 22 de febrero de 2012, se aprobó la propuesta de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones que recomendaba realizar una evaluación de algunos programas específicos antes de establecer una pauta homogénea para España.

Uno de estos programas a evaluar es el programa de vacunación frente a tos ferina, que se aborda en este documento elaborado por un grupo de trabajo de la Ponencia. Se realiza una revisión de la epidemiología de la enfermedad y del impacto de la vacunación en la enfermedad, así como de las vacunas disponibles y de la evidencia disponible sobre diferentes estrategias y su impacto.

2. Justificación y objetivo

En lugar de estudiar la conveniencia o no de incluir una dosis de vacuna frente a tos ferina en la adolescencia, y teniendo en cuenta la importante repercusión de los brotes de tos ferina que se han producido en España y otros países con altas coberturas de vacunación, se considera necesario realizar una revisión de todo el programa de vacunación frente a tos ferina. Para ello es necesario revisar la situación epidemiológica de la enfermedad y la evidencia científica disponible sobre las diferentes estrategias utilizando vacunas acelulares.

El **objetivo** de este documento es aportar una evaluación de la evidencia disponible para consensuar el programa de vacunación frente a la tos ferina en todas las CCAA en el seno del CISNS.

3. Características del agente infeccioso, de la enfermedad y de la respuesta inmunológica

Autores: José A Navarro Alonso y Aurora Limia Sánchez

Bordetella pertussis es un cocobacilo Gram negativo, pequeño, y exigente desde el punto de vista nutricional, que tiene una afinidad exclusiva por la mucosa del aparato respiratorio superior humano. Este hecho condiciona las características clínicas de la enfermedad, derivadas de la expresión de distintos factores de virulencia: toxina pertussis (TP), hemaglutinina filamentosa (FHA), pertactina (PRN), fimbrias 2 y 3 (F 2,3), toxina adenilato ciclasa, citotoxina traqueal, endotoxinas y lipooligosacáridos. Algunos de estos factores facilitan la adhesión bacteriana a los cilios de las células epiteliales del huésped mientras que otros favorecen la destrucción del revestimiento epitelial, lo que en definitiva, provoca daños locales sintomáticos (tos paroxística) y manifestaciones sistémicas (leucocitosis y linfocitosis).

Los humanos son los únicos reservorios de *B. pertussis* y la enfermedad que provoca, tos ferina, tiene una de las más altas tasas reproductivas de las enfermedades inmunoprevenibles. Otros microorganismos, como *B. parapertussis* y *B. holmesii*¹ pueden causar enfermedad similar a tos ferina.

Tras un periodo de incubación de 9-10 días (intervalo 6-20 días) se presentan los síntomas catarrales que incluyen tos. Durante 1-2 semanas pueden aparecer accesos de tos paroxística que pueden acabar con el típico estridor. En la infancia temprana la tos ferina puede causar apnea y cianosis sin tos, mientras que en adolescentes y adultos la tos persistente suele ser la única manifestación que puede durar hasta varios meses. La tos ferina es una causa importante de muerte en los niños pequeños de todo el mundo incluso en países con alta cobertura de vacunación infantil. Antes de disponer de vacunas específicas, la tos ferina era una de las enfermedades infantiles más frecuentes. Una vez que en la década de los años cincuenta comenzaron las campañas de inmunización masiva, a raíz de su introducción en los calendarios sistemáticos de vacunación de los países industrializados, la incidencia de la enfermedad decayó drásticamente².

Tras la infección se generan anticuerpos a varios antígenos pertúxicos tanto séricos como locales (IgA secretoria), así como inmunidad celular frente a varios antígenos. Esta inmunidad no proporciona protección a largo plazo y tampoco genera una potente inmunidad esterilizante. Tras la vacunación también se producen respuestas humorales y celulares, aunque en ambos casos la protección inmunitaria es de corta duración y también poco esterilizante³. Aunque se han aislado cepas de *B. pertussis* con mutaciones que producen una divergencia antigénica, que hiperexpresan antígenos vacunales o que autoinactivan los genes que los codifican⁴, probablemente debido a una presión vacunal mantenida, todavía no existe una opinión unánime en cuanto a que dichas cepas puedan eludir la respuesta inmune generada por las vacunas, especialmente por las acelulares (mutación adaptativa)^{5,6,7,8,9}.

4. Programas de vacunación frente a tos ferina

Autores: Amós García Rojas, Flora Martínez Pecino, Eliseo Pastor Villalba, Luis Urbiztondo Perdices y Aurora Limia Sánchez

4.1. Política de vacunación en España

La vacunación frente al tétanos, difteria y tos ferina se inició en España en el año 1965 mediante dos campañas anuales y junto a la vacunación antipoliomielítica oral¹⁰. Esta actividad se llevaba a cabo a los niños que tenían entre 3 meses y tres años de vida, a los cuales se les administraban dos dosis. En 1967 se decidió añadir una tercera dosis¹¹.

Fruto del éxito obtenido con estas actuaciones¹², se constató la necesidad de disponer de un calendario continuo de vacunaciones, el cual se implantó en 1975. En dicho calendario se englobaba la vacunación frente a tétanos, difteria y tos ferina a los 3, 5 y 7 meses de vida, con un recuerdo frente al tétanos y difteria a los 15 meses y frente al tétanos, a los 6 y 14 años.

Las vacunas DTP utilizadas eran las vacunas de células enteras (DTPw), que presentaban un cierto perfil de reactogenicidad y cuya eficacia en la infancia variaba significativamente en función de diferentes factores.

Por otro lado, entre 1979-1985 se realizaron los traspasos de las competencias en salud pública a las CCAA, apareciendo publicada en 1986 la Ley General de Sanidad¹³. Ese mismo año el recuerdo de tétanos-difteria pasa de los 15 a los 18 meses de edad.

Además, con la intención de darle coherencia a la oferta de vacunación en el conjunto del país, en 1991 se crea la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones que se fue consolidando como el órgano colegiado de participación de las CCAA y del Ministerio y como un instrumento de cohesión profesional y administrativa. Así mismo, en 1992 nació la Comisión de Salud Pública de la que dependerían las distintas ponencias, comisiones y grupos de trabajo. Con este objetivo de la coherencia, en 1995 el Consejo Interterritorial aprueba para el año siguiente un nuevo calendario de vacunación por bandas.

En ese calendario la pauta de primovacunación frente a difteria, tétanos y tos ferina pasó a los 2-3, 4-5, 6-7 meses de edad. El refuerzo de los 18 meses (DT) se sitúa en una banda entre los 15-18 meses, incorporando también la vacunación frente a la tos ferina (DTPw). Además, se crea una banda entre los 6-7 años, en la que se mantiene el refuerzo frente a tétanos, añadiéndose la vacunación frente a la difteria (DT) y por otro lado, a los 14 años se pasó a vacunar frente a Td, recomendándose la revacunación con esta vacuna cada 10 años.

En el año 2000, la pauta de primovacunación pasa a los 2, 4 y 6 meses, se modifica la banda de edad para la administración de la 5ª dosis de DT, que pasa a los 4-6 años, así como se amplía la franja de aplicación de Td desde los 14 a los 16, manteniéndose los criterios de revacunación cada 10 años.

Es a finales de los 90 y comienzos del siglo XXI, cuando varias CCAA fueron sustituyendo la vacuna DTPw, especialmente la dosis a administrar a los 18 meses, por la DTP acelular (DTPa), que presentaba un menor efecto reactogénico. A partir del 2000 la administración de una 5ª dosis de DTPa a los 4-6 años, se fue incorporando progresivamente en las distintas comunidades autónomas.

En el año 2004, un grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, elabora el documento "Vacunación en adultos. Recomendaciones"¹⁴, que en relación a la tos ferina establecía que para evitar la transmisión de la infección a niños en los que la

enfermedad pudiera dar lugar a complicaciones más graves, se recomendaba el uso de las vacunas frente al tétanos, difteria y tos ferina de baja carga antigénica, exclusivamente al personal sanitario que atendiera a niños prematuros y a recién nacidos que precisaran hospitalización, indicándose que las modificaciones que se pudieran realizar de estas recomendaciones dependerían de los resultados de los estudios que se estuvieran realizando, y dirigidos a conocer el papel de los adultos en la transmisión de la infección.

En el año 2005 se sustituyó en todas las CCAA y para todas las dosis administradas, DTPw por DTPa. Las ciudades de Ceuta y Melilla incluyen desde ese mismo año, una 6ª dosis (dTpa) a los 14-16 años¹⁵.

En abril de 2009, la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones aprobó las recomendaciones elaboradas por la Dirección General de Salud Pública y Sanidad Exterior del Ministerio de Sanidad y Política Social junto con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios relativas a la vacunación en niños en los que está contraindicada la vacunación frente a la tos ferina¹⁶. En ellas se explicita que las vacunas combinadas con componente frente a la tos ferina están claramente contraindicadas en niños que hayan presentado una encefalopatía de origen desconocido en los 7 días siguientes a una vacunación previa con una vacuna con componente frente a tos ferina (DTPw o DTPa). También se señala que en los casos en los que el componente contra la tos ferina esté contraindicado se puede administrar vacuna Td en sustitución de DTPa, a cualquier edad que corresponda la vacunación. Se subraya además que al poder no ser adecuada la respuesta frente a difteria, no se debería descartar la necesidad de revacunaciones futuras si la situación epidemiológica lo aconsejara.

Ese mismo año 2009 se publicó la actualización del capítulo correspondiente a vacunación frente al tétanos y difteria del documento de “Vacunación en Adultos. Recomendaciones”¹⁷. En dicha actualización se establece que un niño bien vacunado hasta los 14 años solo precisará una única revacunación con Td, que se podía situar a los 65 años de edad o como mínimo transcurridos 10 años desde la última dosis que recibió a los 14. Así mismo, se estableció que un adulto bien vacunado, debería haber recibido al menos 5 dosis, en una pauta de 0, 1, 6 meses, las tres primeras, mientras que la cuarta debería estar separada 10 años de la tercera, y la quinta otros diez años de la cuarta.

En el 2011 la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, a solicitud del Centro Nacional de Epidemiología y para incluir en el protocolo de vigilancia de tos ferina, realizó las siguientes consideraciones sobre la utilización de la vacuna frente a tos ferina:

- ◆ En relación a la vacunación en el personal sanitario:

“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 Td”.

- ◆ Acerca de la actuación recomendada en los contactos con un caso confirmado:
 - En contactos menores de 7 años:

“Si no han recibido 4 dosis de vacuna de tos ferina deberán completar la pauta siguiendo los intervalos mínimos recomendados entre dosis (edad mínima a la 1ª dosis 6 semanas, intervalo mínimo entre 1ª-2ª y 2ª-3ª de 4 semanas. El intervalo mínimo entre 3ª-4ª dosis es 6 meses).

-A los contactos entre 4-6 años que sólo hayan recibido 4 dosis de vacuna de tos ferina se les administrará una 5ª dosis de dTpa."

- En contactos mayores de 7 años:
"Los contactos a los que se les haya recomendado quimioprofilaxis antibiótica deberán recibir una dosis de dTpa, siempre que no hayan recibido una dosis de vacuna de tos ferina en los últimos 10 años."
- ◆ En las medidas de control de brotes epidémicos
 - *"Si los **casos están apareciendo en lactantes** se considerará en los ingresados próximos, además de la quimioprofilaxis, la primovacunación frente a la tos ferina con una pauta acelerada o la continuación con la misma en caso de haberla iniciado. La primera dosis de DTPa se puede administrar a las 6 semanas con un intervalo mínimo de 4 semanas entre las 3 primera dosis (6-10-14 semanas).*
 - *Además de la quimioprofilaxis antibiótica, se ofrecerá una dosis de vacuna dTpa a los **profesionales sanitarios** que hayan tenido contacto estrecho con los casos, a valorar por los servicios de riesgos laborales o de medicina preventiva, siempre que no hayan recibido dicha vacuna con anterioridad e independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna Td.*
 - *Debido a la corta duración de la inmunidad postvacunal y a que la vacuna no elimina las infecciones asintomáticas, la recepción de una dosis de dTpa previa al brote no excluye de la correspondiente quimioprofilaxis."*

A su vez, con fecha 24 de Mayo de 2011, la Dirección General de Atención Primaria de la Comunidad Autónoma de Madrid emitió una instrucción relativa a la pauta de vacunación frente a la difteria, tétanos y tos ferina¹⁸, en el cual establecía que a partir del 1 de Junio de ese año se sustituiría la vacuna Td de los 14 años por la vacuna dTpa para su administración de forma sistemática a los adolescentes de 14 años de la Comunidad de Madrid que estuvieran previamente inmunizados (vacunación documentada) conDTPw/DTPa.

Ese mismo año 2011 varias CCAA fueron sustituyendo la dosis de DTPa de los 4-6 años por una dosis de dTpa, al haberse observado una tendencia a una menor reactogenicidad manteniendo similar inmunogenicidad¹⁹.

Por lo tanto, el programa de vacunación frente a tos ferina incluido en el calendario de vacunaciones sistemáticas del CISNS actualmente vigente²⁰, incluye las siguientes dosis:

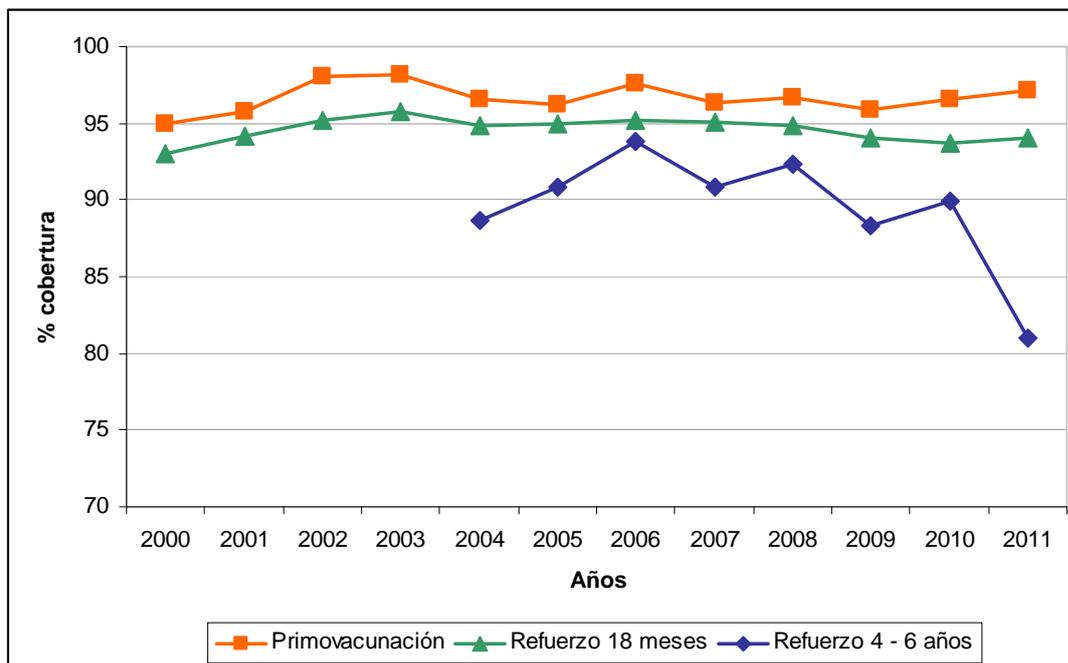
- Primovacunación con DTPa, a los 2, 4 y 6 meses de edad
- Primera dosis de recuerdo con DTPa, a los 18 meses de edad
- Segunda dosis de recuerdo con dTpa, a los 6 años de edad

4.2. Coberturas de vacunación en España

En la figura 1 se presenta la evolución de las coberturas de vacunación en España. La cobertura de vacunación en primovacunación es muy elevada, por encima del 95% desde el año 2000. La vacunación de refuerzo presenta una cobertura un poco más baja, situándose por debajo del 95% desde el año 2009²¹.

En el año 2011, la cobertura en España fue del 97,1% en primovacunación (intervalo CCAA entre 92,6% y 102,8%), 94,0% en primera dosis de refuerzo (intervalo CCAA entre 87,2% y 104,7%) y 81,0% en segunda dosis de refuerzo (intervalo CCAA entre 49,6% y 98,6%)²¹.

Figura 1. Evolución de coberturas de vacunación frente a tos ferina. España, 2000 – 2011.



Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

4.3. Programas de vacunación en otros países de nuestro entorno

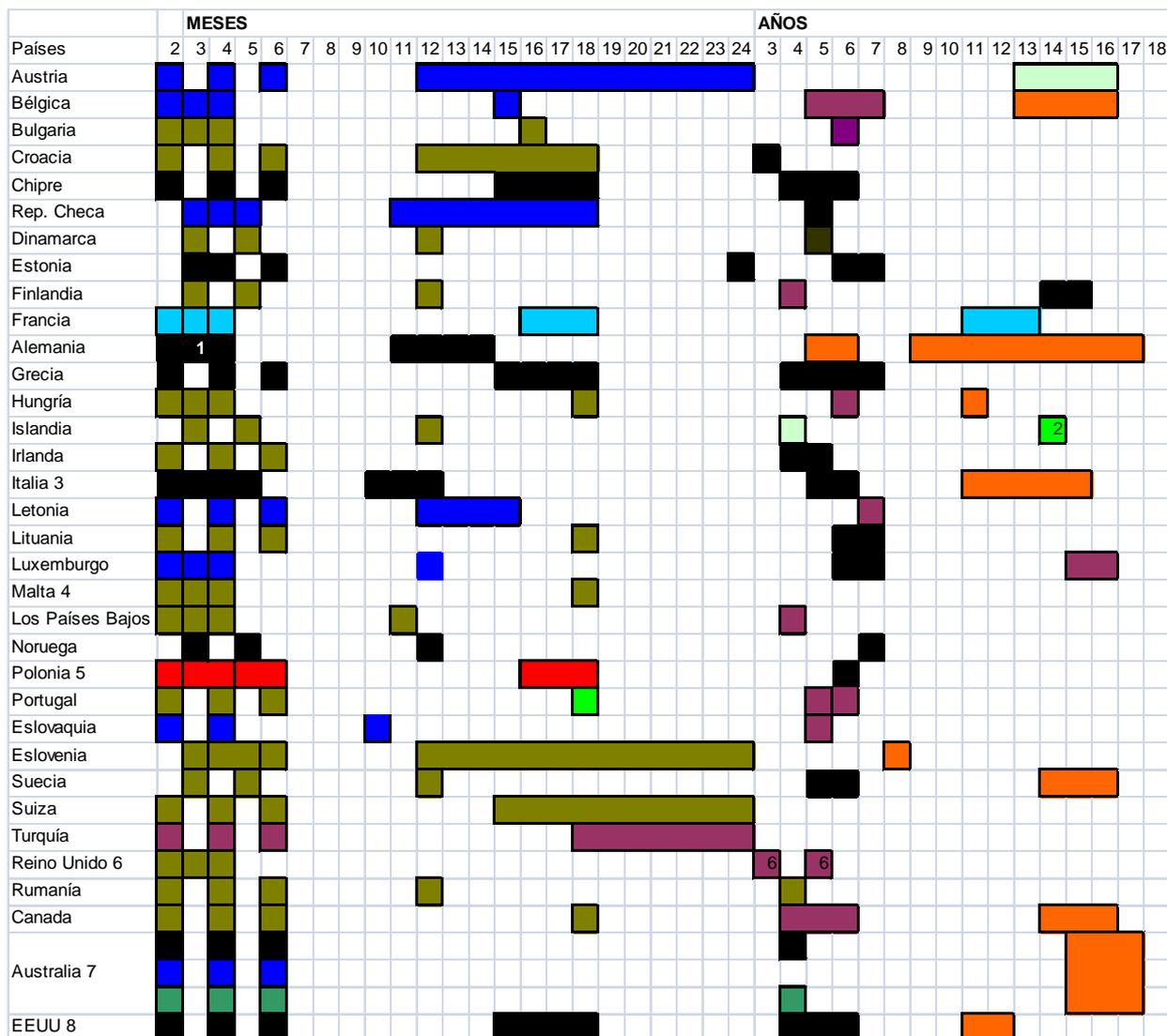
Teniendo en cuenta la información proporcionada por la red de vigilancia epidemiológica de enfermedades infecciosas inmunoprevenibles de la Unión Europea (*European Surveillance Network for Vaccine Preventable Infectious Diseases, EUVAC, ECDC*)²² e información de la OMS²³ para EEUU, Canadá y Australia, se ha elaborado la tabla 2 que incluye las pautas de vacunación utilizadas en los programas de países de nuestro entorno. En el anexo 1 figuran los enlaces a los calendarios de vacunación de los países incluidos en la tabla, e información complementaria sobre pautas actuales o cambios históricos y la última fecha de actualización del calendario en la página web.

Se observa una gran variabilidad en los calendarios nacionales de los diferentes países en cuanto a las pautas de vacunación así como en cuanto a las dosis de recuerdo administradas en edad escolar o durante la adolescencia. También es diferente el tipo de vacuna empleada, DTPw o DTPa y las vacunas combinadas utilizadas. Los cambios históricos que se han ido produciendo respecto a la vacuna frente a tos ferina en cuanto a pautas o tipo de vacuna empleada, también es variable.

Todos los países de la Unión Europea utilizan vacuna acelular, salvo Polonia. Otros países de la Región Europea de la OMS que utilizan vacunas de células enteras no incluidos en la tabla son Albania, Armenia, Azerbaiyán, Bielorrusia, Georgia, Kazajstán, Kirgistán, República de Moldova, la Federación de Rusia, Serbia, Kazikistan, República de Yugoslavia, Turkmenistan y Ucrania²³.

Varias Instituciones han emitido recomendaciones de vacunación que se detallarán en otros apartados de este documento (ver apartado 7. Impacto de diferentes estrategias de vacunación en la enfermedad)

Tabla 2. Vacunas utilizadas en el programa de vacunación frente a tos ferina en países de nuestro entorno.



Fuente: Adaptación de la información proporcionada por ECDC²² y OMS²³.

Cada marco con borde en negro corresponde con una dosis de la vacuna de acuerdo con el color de relleno que se indica más abajo, administrada en un mes/año o dentro de un periodo.

1. Alemania: la dosis de tres meses puede administrarse en una vacuna combinada DTPa-VPI-Hib-HepB
2. Islandia: se administran en una sola vacuna dTpa-VPI
3. Italia 2-3, 4-5, 10-12, 5-6
4. Malta: primera dosis desde la sexta semana
5. Polonia: 1ª Dosis recomendada de la 6ª a la 8ª semana. 2ª Dosis recomendada 6-8 semanas después de la última dosis de vacuna. 3ª Dosis recomendada 6-8 semanas después de la última dosis. DTPa 6 años solo para niños no inmunizados previamente.
6. Reino Unido. DTPa, VPI y Hib se introdujo como vacuna combinada a los 3 años cuatro meses – a los 5 años DTPa (o dTpa) y VPI se administran como una vacuna combinada.
7. Se utilizan diferentes vacunas según la parte del país.
8. EEUU. DTPa o cualquier otra vacuna combinada 2, 4, 6, 15-18 meses.

Cada color de la tabla se corresponde con la siguiente vacuna:

dTaP	DTaP
aP	DTaP-IPV
DTaP-IPV- Hib	DTaP-Hib
dTap	dTaP-IPV
DTwp	DTaP-HepB-IPV
DTaP-IPV-Hib-HepB	

5. Situación epidemiológica de la tos ferina

Autora: **Josefa Masa Calles y M^a Victoria Martínez de Aragón**

5.1. Vigilancia de la tos ferina en España

En España la tos ferina es una enfermedad de declaración desde el año 1904. Desde la creación de la Red Nacional de Vigilancia (RENAVE) por el Real Decreto 2210/1995²⁴, la tos ferina es una enfermedad de declaración individualizada con datos epidemiológicos básicos. Desde 1996 se notifican a la RENAVE todos los casos sospechosos, probables y confirmados de tos ferina.

Los brotes de tos ferina que tengan interés supracomunitario se comunican a nivel nacional de forma urgente. Para todos los brotes se remite un informe con datos epidemiológicos básicos en los tres meses siguientes a la finalización del mismo.

La **notificación** de casos se ajusta a los siguientes **criterios clínicos y de laboratorio**:

- Definición clínica de caso: enfermedad catarral con tos de dos semanas de duración, con uno de los siguientes síntomas: paroxismos de tos, estridor inspiratorio y convulsivo, vómitos postusígenos, en ausencia de otras causas aparentes. Esta definición es apropiada para casos esporádicos. En presencia de brote, un caso se define como enfermedad catarral de, al menos, dos semanas de duración.
- Criterio diagnóstico de laboratorio es la confirmación de *B. pertussis* en una muestra clínica.

En función de los criterios anteriores y características epidemiológicas los casos se clasifican de la siguiente manera:

- **Caso sospechoso/probable**: todo caso que cumple la definición clínica de caso, que no está confirmado por laboratorio y no está epidemiológicamente relacionado con un caso confirmado.
- **Caso confirmado**: caso clínicamente compatible, confirmado por laboratorio o epidemiológicamente relacionado con otro caso confirmado por laboratorio.

5.2. Situación Epidemiológica

En la tabla 3 se resume la situación epidemiológica de la tos ferina en España en el periodo 1997-2012. Además de la incidencia anual de la enfermedad se recoge la tasa de ingresos hospitalarios como indicador de gravedad de la enfermedad y la mortalidad.

Tabla 3. Casos notificados, ingresos y mortalidad por tos ferina. España 1997-2011.

Año / Periodo	Casos notificados (RENAVE)		Ingresos (CMBD)		Defunciones(INE)	
	Casos	por 100.000 hab.	Ingresos	por 100.000 hab	Muertes	Por millón hab
1997	1134	2,89	906	2,29	1	0,03
1998	315	0,79	293	0,74		
1999	416	1,04	361	0,90		
2000	921	2,29	919	2,28	1	0,02
2001	379	0,93	424	1,04	1	0,02
2002	351	0,85	312	0,76	1	0,02
2003	555	1,32	362	0,86	1	0,02
2004	537	1,26	472	1,30	2	0,05
2005	389	0,90	341	0,98	1	0,02
2006	399	0,91	376	1,06		
2007	560	1,25	403	0,90	4	0,09
2008	685	1,50	449	0,98	5	0,11
2009	543	1,18	358	0,78	3	0,07
2010	885	1,92	462	1,00	3	0,07
2011	3235	7,20				
2012 (26/08/2012)	2038	4,4				

Fuente: RENAVE (declaración numérica), CMBD y Estadística de Mortalidad del INE

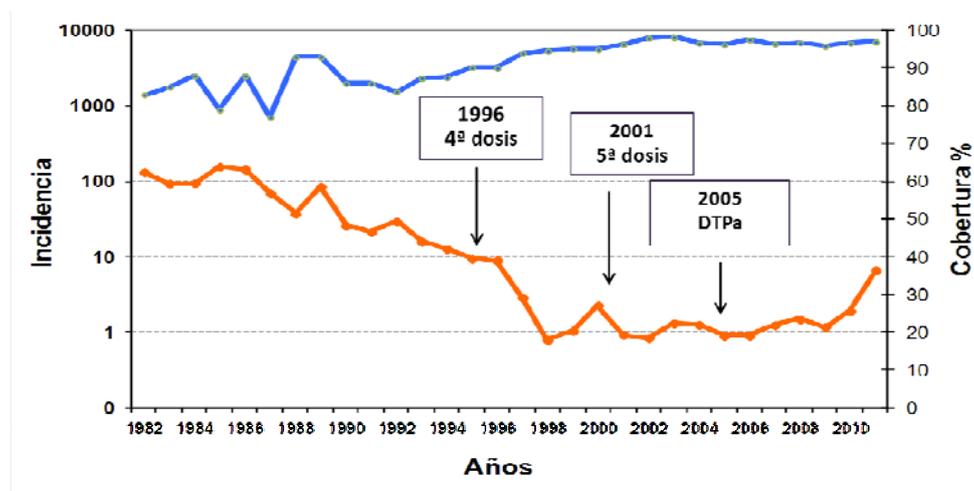
5.2.1. Incidencia de tos ferina en la población general

Desde el año 1982 la incidencia de tos ferina en la población general presenta una marcada tendencia descendente, más acusada desde 1996, año en que se incluyó la cuarta dosis de vacuna frente a tos ferina en el calendario de vacunación.

Desde 1998 hasta 2010 se produjeron tres ondas epidémicas con incidencias anuales que no superaban los 2 casos por 100.000 habitantes. En el año 2010, coincidiendo con el inicio de la 4ª onda epidémica, comenzó a aumentar la notificación de casos de tos ferina (1,9 por 100.000 habitantes). En el año 2011 la incidencia se multiplicó por cuatro alcanzando los 7,2 casos por 100.000 y hasta la semana 34 de 2012 (últimos datos consolidados de vigilancia) se han notificado 2.038 casos, superando los casos notificados durante el mismo periodo del año 2011 (1.868 casos notificados hasta la semana 34).

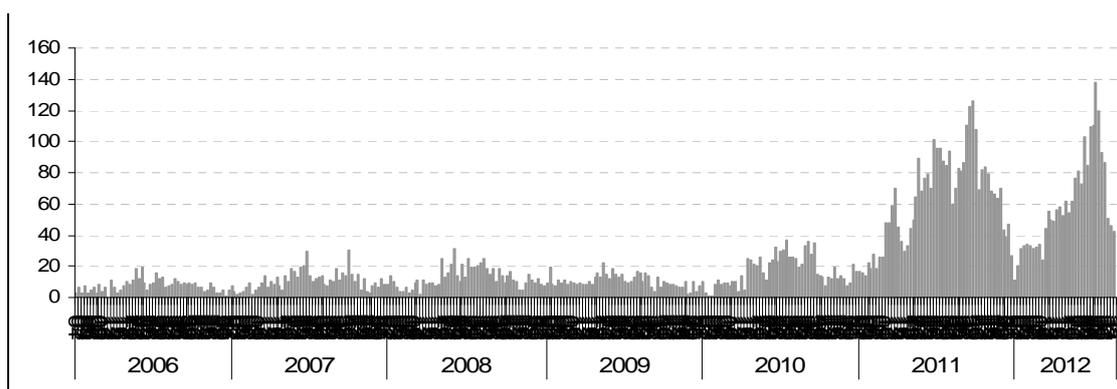
Se mantiene el patrón epidémico cíclico, con ondas epidémicas cada 3-5 años.

Figura 2. Incidencia de tos ferina y cobertura de vacunación con tres dosis. España 1982-2011.



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

Figura 3. Casos semanales de tos ferina notificados a la RENAVE. España 2006-2012 (semana 34)



Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

5.2.2. Incidencia de tos ferina por CCAA

En la tabla 4 muestra la incidencia anual de tos ferina notificada por las diferentes CCAA desde 1998 hasta la semana 34 de 2012. Las mayores incidencias durante los últimos dos años se han registrado en Canarias (33 y 40 casos por 100.000 en 2011 y 2012) y Cataluña (17 y 9 casos por 100,000), seguidas del País Vasco (8 y 11 por 100.000) y Madrid (6 por 100.000 en 2010 y 2011).

Exceptuando algunos años epidémicos, la mayoría de las CCAA han mantenido incidencias inferiores a 2 casos por 100.000 habitantes. La excepción es Cataluña, que presenta un incremento creciente de la incidencia de tos ferina desde 2006.

En Canarias, a lo largo de 2012 se han notificado un total de 1297 casos de esta enfermedad, de los que solo 83 (6,65%) precisaron ingreso hospitalario; se registró un fallecimiento en una niña con 19 días de vida. Se confirmaron por PCR un total de 216 procesos, mientras que el resto quedaron clasificados como sospechosos o probables.

Tabla 4. Incidencia de tos ferina por 100.000 habitantes, por CCAA. España 1997-2012 (semana 34, hasta 26 agosto).

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012 (sem. 34)
Andalucía	0,22	0,42	2,10	1,08	0,43	0,49	0,33	0,31	0,55	0,50	0,63	0,54	1,34	3,22	0,77
Aragón	0,92	0,42	5,85	1,50	5,29	1,47	1,46	2,08	1,11	2,72	0,99	0,83	0,99	3,34	0,23
Asturias	0,94	0,94	0,47	0,28	0,28	0,57	0,19	0,76	0,09	0,09	0,28	0,85	0,19	0,00	0,67
Baleares	0,25	1,23	0,24	1,04	0,34	0,00	1,69	1,03	0,60	0,00	0,85	0,47	0,37	0,64	0,64
Canarias	6,02	1,32	1,70	0,68	0,44	0,54	0,69	0,62	1,57	1,34	1,60	0,77	0,72	33,22	39,84
Cantabria	0,00	0,94	4,32	0,37	0,56	0,18	0,73	0,54	1,25	0,88	1,92	2,77	5,53	2,94	2,25
C. León	2,34	0,93	1,22	0,45	0,37	0,61	0,57	0,57	0,52	0,20	0,72	0,40	0,64	2,50	0,49
C. La Mancha	0,29	0,35	0,52	0,86	0,00	1,66	0,27	0,21	0,16	0,26	0,15	0,10	0,49	1,56	0,78
Cataluña	0,52	1,10	2,66	0,29	0,36	1,20	2,38	1,88	2,23	2,65	4,62	3,81	6,09	16,86	8,79
C. Valenciana	0,23	0,55	5,00	2,45	0,26	0,51	0,83	0,96	0,36	0,83	0,71	0,52	0,84	4,98	1,98
Extremadura	0,57	0,09	1,42	0,00	0,47	0,56	0,09	0,47	0,37	0,19	0,09	0,19	0,28	0,46	0,00
Galicia	0,52	1,08	1,00	0,04	0,30	0,30	0,78	0,15	0,18	0,15	0,37	0,22	0,40	0,59	2,50
Madrid	0,37	1,14	2,24	1,18	2,96	5,36	3,19	1,53	1,15	2,73	1,79	1,60	6,32	6,45	1,30
Murcia	1,24	1,49	1,12	2,03	0,08	0,16	0,94	0,08	0,15	0,22	0,28	0,28	0,41	0,88	0,34
Navarra	1,11	2,39	4,19	1,63	1,07	1,76	1,73	1,71	1,35	1,00	1,64	0,81	0,97	3,85	0,80
País Vasco	0,29	4,20	1,93	0,58	0,58	0,43	0,71	0,24	0,94	1,27	1,92	0,75	1,50	8,41	11,53
La Rioja	0,00	1,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,97	1,91	2,21	3,81	7,99	0,32
Ceuta	0,00	7,04	7,02	2,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,38	1,33	0,00	0,00
Melilla	14,1	3,09	3,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,33	0,00	2,71	0,00	2,57
TOTAL	0,79	1,04	2,31	0,93	0,85	1,32	1,26	0,90	0,91	1,25	1,99	1,35	2,53	7,11	4,43

Fuente: RENAVE. Información consolidada de la declaración numérica y de la declaración individualizada de casos. Cuando hay discrepancia en el número de casos notificados por ambas fuentes, se utiliza la fuente con mayor número de casos.

Tabla 5. Casos anuales de tos ferina por Comunidades Autónomas. España 1997-2012 (semana 34, hasta 26 de agosto)

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Andalucía	92	16	30	153	79	32	37	25	24	43	40	51	44	110	266	64
Aragón	100	11	5	70	18	64	18	18	26	14	35	13	11	13	44	3
Asturias	63	10	10	5	3	3	6	2	8	1	1	3	9	2	0	7
Baleares	45	2	10	2	9	3	0	16	10	6	0	9	5	4	7	7
Canarias	85	98	22	29	12	8	10	13	12	31	27	33	16	15	700	839
Cantabria	1	0	5	13	2	3	1	4	3	7	5	11	16	32	17	13
C. León	104	58	23	30	11	9	15	14	14	13	5	18	10	16	62	16
C. La Mancha	25	5	6	9	15	0	30	5	4	3	5	3	2	10	32	12
Cataluña	67	32	68	166	18	23	79	160	129	156	190	336	278	446	1231	641
C. Valenciana	72	9	22	202	101	11	22	37	44	17	40	35	26	42	249	96
Extremadura	21	6	1	15	0	5	6	1	5	4	2	1	2	3	5	0
Galicia	19	14	29	27	1	8	8	21	4	5	4	10	6	11	16	69
Madrid	323	19	59	117	63	163	302	184	90	69	167	112	101	402	411	83
Murcia	49	14	17	13	24	1	2	12	1	2	3	4	4	6	13	5
Navarra	7	6	13	23	9	6	10	10	10	8	6	10	5	6	24	5
País Vasco	19	6	87	40	12	12	9	15	5	20	27	41	16	32	179	244
La Rioja	16	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3	6	7	12	25	1
Ceuta	4	0	5	5	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
Melilla	30	9	2	2	0	0	0	0	0	0	0	3	0	2	0	2
TOTAL	1142	315	417	921	379	351	555	537	389	399	560	908	618	1165	3281	2107

Fuente: RENAVE. Información consolidada de la declaración numérica y de la declaración individualizada de casos. Cuando hay discrepancia en el número de casos notificados por ambas fuentes, se utiliza la fuente con mayor número de casos.

5.2.3. Brotes de tos ferina

El estudio de brotes de tos ferina es dificultoso en el contexto de una situación epidémica. La tabla 6 recoge los brotes de tos ferina notificados a la RENAVE en 2011 y 2012. Son pequeñas agrupaciones de casos que en su mayoría han ocurrido en el ámbito familiar y escolar. Se han notificado brotes nosocomiales, uno de ellos ha afectado a tres adultos con transmisión en la sala de espera de un centro de atención primaria de salud. En Cataluña se han descrito brotes de mayor entidad, entre 10 y 20 casos y un brote comunitario con 111 casos.

Los afectados han sido adultos, lactantes y niños de diferentes edades en su mayoría adecuadamente vacunados para su edad.

En los brotes en los que se recoge información sobre el estudio de laboratorio, el diagnóstico de confirmación se ha realizado por PCR.

Tabla 6. Brotes de tos ferina por CCAA. España 2011-2012

Brotes de Tos ferina por Comunidad Autónoma España 2011-2012						
Comunidad Autónoma	2011			2012		
	Nº brotes	Casos por brote	Total casos en brotes	Nº brotes	Casos por brote	Total casos en brotes
Andalucía	9	2 - 4	24			
Aragón	11	2- 7	32			
Baleares	1	2	2			
Castilla la Mancha	4	2 - 4	11			
Comunidad Valenciana	7	2 -4	18	1	2	2
Cataluña	192	2- 101	681			
Madrid	10	2- 5	27	1	3	3
Navarra	3	2	6			
La Rioja	4	2 - 6	15			

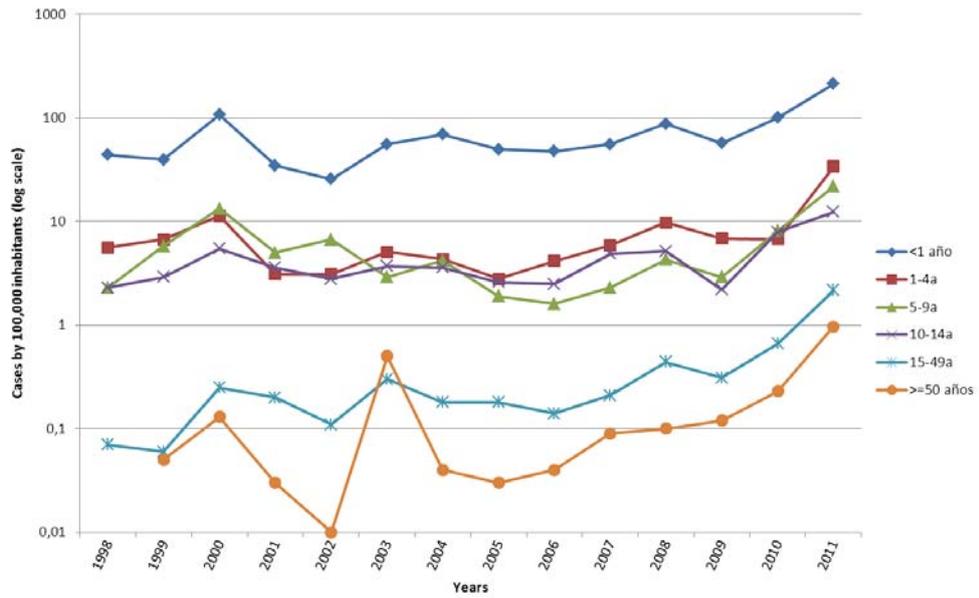
Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
Elaboración: Centro Nacional de Epidemiología
(Datos actualizados a 11 septiembre de 2012)

Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

5.2.4. Evolución de la incidencia de tos ferina por grupos de edad

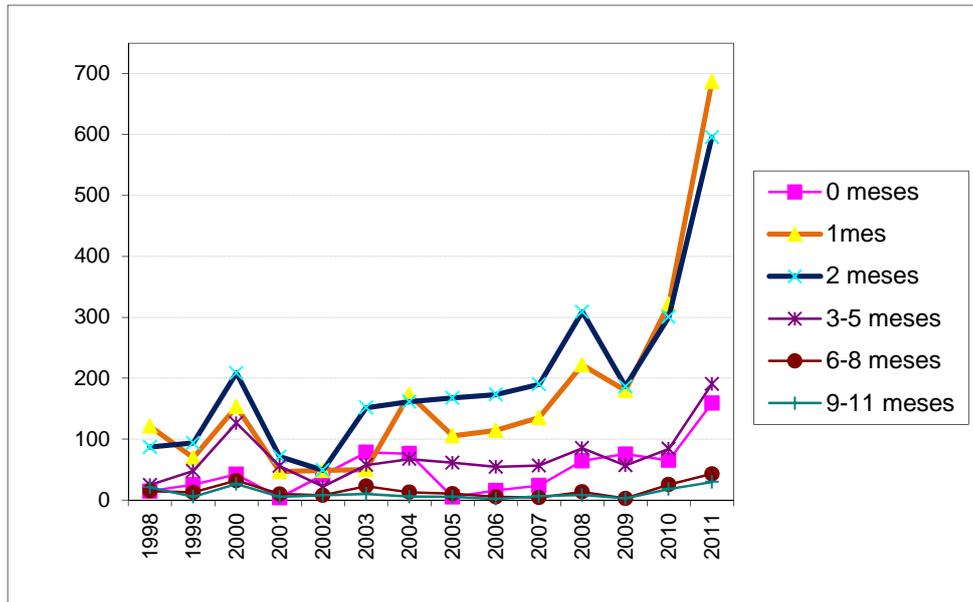
Aunque la incidencia de tos ferina ha aumentado en la última onda epidémica en todos los grupos de edad, destaca el incremento desde el año 2006 en los niños menores de un año, sobre todo en lactantes menores de dos meses que todavía no han recibido la vacuna, y en adolescentes y adultos mayores de 15 años (figuras 4 y 5).

Figura 4. Incidencia de tos ferina por 100.000 hab., por grupo de edad. España 1998-2011.



Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

Figura 5. Incidencia de tos ferina por 100.000 hab. en menores de un año. España 1998-2011.



Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

5.2.5. Clasificación de los casos de tos ferina notificados: confirmados, probables y sospechosos

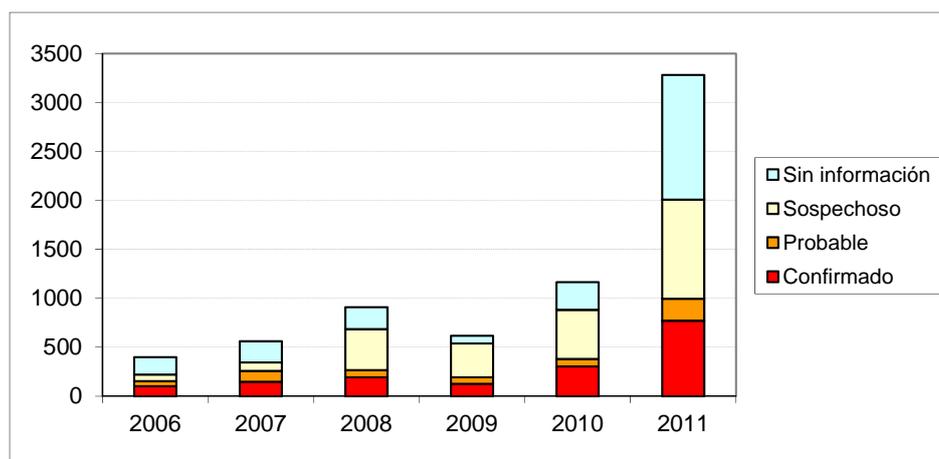
La clasificación de los casos de tos ferina notificados en España en el periodo 2006-2011 se presenta en las tablas 7 y 8 y en las figuras 6 y 7.

Tabla 7. Casos de tos ferina según clasificación de caso y año, España 2006-2011

Año	Confirmado	Probable	Sospechoso	Sin información	Total
2006	102	51	67	179	399
2007	146	111	88	215	560
2008	192	74	419	223	908
2009	126	67	347	78	618
2010	305	75	502	283	1165
2011	771	223	1013	1274	3281

Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

Figura 6. Casos de tos ferina según clasificación de caso y año, España 2006-2011.



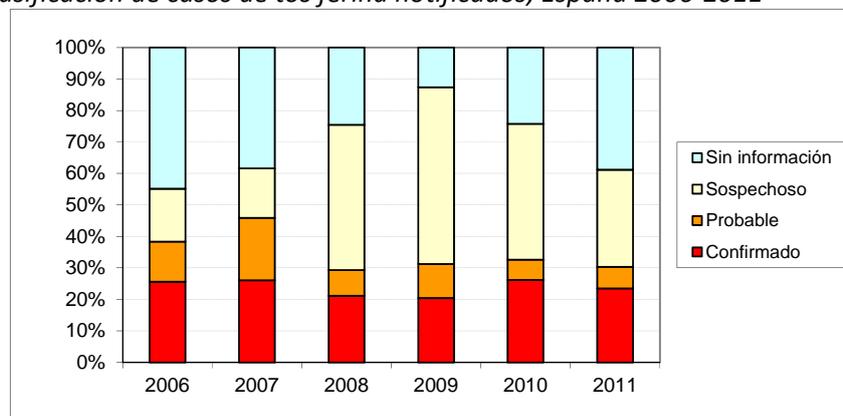
Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

Tabla 8. Clasificación de casos de tos ferina notificados, España 2006-2011

Año	Con información conocida				Sin información
	Confirmado	Probable	Sospechoso	Total	
2006	46%	23%	30%	100%	44,9%
2007	42%	32%	26%	100%	38,4%
2008	28%	11%	61%	100%	24,6%
2009	23%	12%	64%	100%	12,6%
2010	35%	9%	57%	100%	24,3%
2011	38%	11%	50%	100%	38,8%

Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

Figura 7. Clasificación de casos de tos ferina notificados, España 2006-2011



Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

El porcentaje de casos confirmados y probables sobre el total de casos con información disponible notificados en total en España, se mantiene estable en el periodo 2006-2011.

5.2.6. Ingresos por tos ferina

La incidencia de ingresos hospitalarios por tos ferina muestra una tendencia decreciente desde 1997 hasta 2010, último año con información disponible, hecho que limita el análisis del impacto de la última onda epidémica en los ingresos.

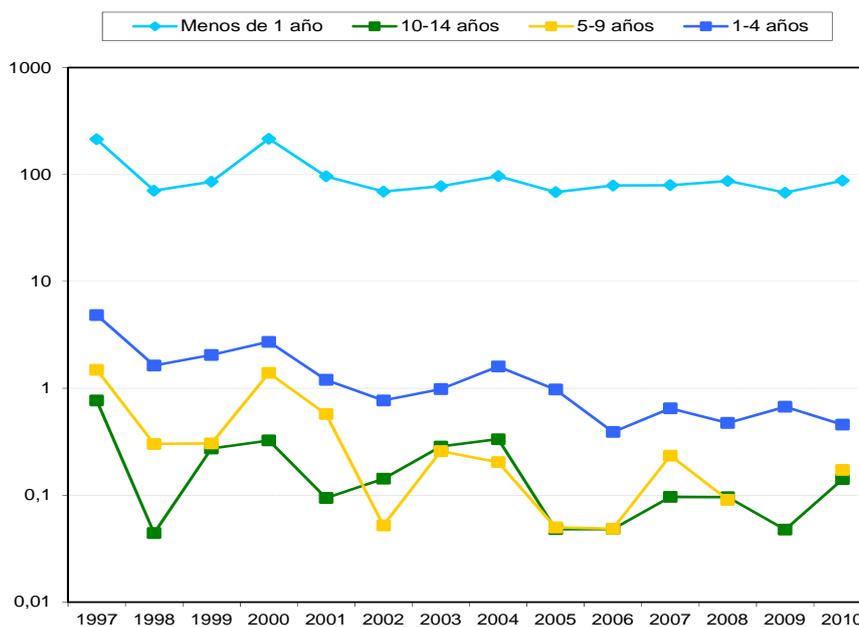
Los casos ingresados por tos ferina son mayoritariamente menores de 15 años. La incidencia de ingresos entre los menores de 1 año se mantiene estable en los últimos años. Los restantes grupos de edad menores de 15 años muestran una tendencia descendente, más acusada en los niños de 1 a 4 años (tabla 9 y figura 8).

Tabla 9. Ingresos por tos ferina por 100.000 habitantes en menores de 15 años, por grupos de edad. España 1997-2010.

Año	< 1 año	1 - 4 años	5 - 9 años	10 -14 años
1997	21,34	0,48	0,15	0,08
1998	7,06	0,16	0,03	0,00
1999	8,56	0,21	0,03	0,03
2000	21,59	0,27	0,14	0,03
2001	9,61	0,12	0,06	0,01
2002	6,93	0,08	0,01	0,01
2003	7,75	0,10	0,03	0,03
2004	9,64	0,16	0,02	0,03
2005	6,84	0,10	0,00	0,00
2006	7,89	0,04	0,00	0,00
2007	7,94	0,06	0,02	0,01
2008	8,70	0,05	0,01	0,01
2009	6,76	0,07	0,00	0,00
2010	8,75	0,05	0,02	0,01

Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

Figura 8. Ingresos por tos ferina en menores de 15 años, por 100.000 habitantes, por grupos de edad. España 1997 - 2010



Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

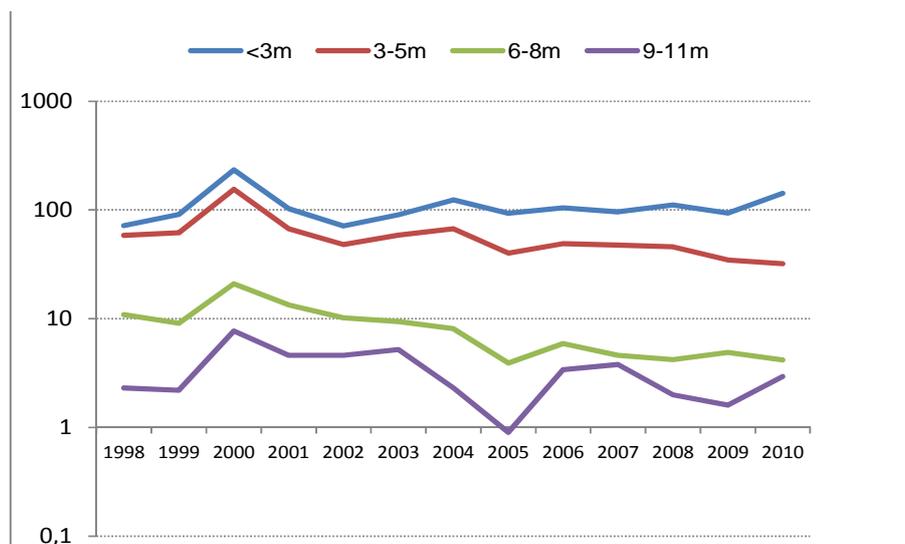
Las hospitalizaciones por tos ferina en menores de un año se mantienen estables. Se observa una tendencia creciente en los menores de 3 meses y en los niños entre 9 y 11 meses de edad, mientras que la tendencia es descendente entre los 3-5 meses y los 6-8 meses de edad (tabla 10 y figura 9).

Tabla 10. Ingresos por tos ferina por 100.000 habitantes en menores de 1 año, por grupos de edad. España 1997-2010.

Año	<3meses	3-5meses	6-8meses	9-11meses
1999	90,90	61,70	9,10	2,20
2000	233,60	155,10	21,00	7,70
2001	102,90	67,20	13,40	4,60
2002	71,40	48,10	10,20	4,60
2003	90,50	58,80	9,40	5,20
2004	124,10	67,30	8,10	2,30
2005	93,20	40,20	3,90	0,90
2006	104,30	49,00	5,90	3,40
2007	95,90	47,50	4,60	3,80
2008	110,90	45,80	4,20	2,00
2009	93,90	34,60	4,90	1,60
2010	142,55	32,03	4,17	2,94

Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

Figura 9. Ingresos por tos ferina en menores de 1 año, por 100.000 habitantes, por grupos de edad. España 1997 – 2010.



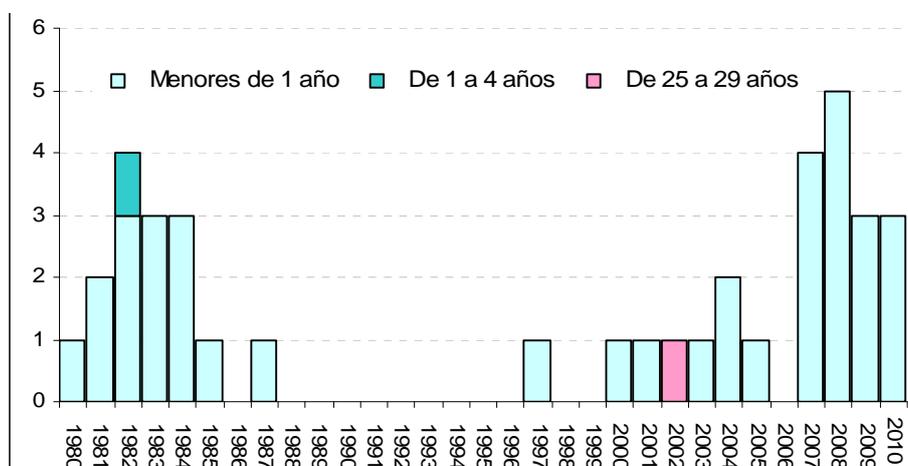
Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

5.2.7. Mortalidad por tos ferina

La mortalidad por tos ferina presenta una tendencia descendente desde 1951, más acusada a partir de la inclusión de la vacuna en el calendario de vacunación infantil en 1965. Las defunciones se producían mayoritariamente en niños menores de 1 año y de 1 a 4 años.

En la figura 10 se muestran las defunciones por grupos de edad en el periodo 1980-2010. Desde 1988 hasta 1996 no se registró ninguna defunción por esta causa, de 1997 a 2007 se produce un promedio de una defunción anual, todas en niños menores de 1 año y concretamente en niños menores de 2 meses de edad (tabla 11), exceptuando una defunción de una mujer de 25 a 29 años; durante los últimos 4 años con información disponible, 2007-2010, se ha registrado un incremento en el número de defunciones por tos ferina, con una media anual de 3,75 defunciones, todas en menores de 1 año (figura 10 y tabla 11).

Figura 10. Defunciones por tos ferina por grupos de edad. España 1980 – 2010.



Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

Tabla 11. Defunciones por tos ferina, España 2000-2010.

Año	Sexo	Edad de la muerte		
		años	meses	días
2000	H	.	1	.
2001	M	.	2	.
2002	M	27	.	.
2003	H	.	0	26
2004	H	.	1	.
2004	M	.	2	.
2005	H	.	1	.
2007	M	.	2	.
2007	M	.	1	.
2007	M	.	1	.
2007	M	.	2	.
2008	H	.	1	.
2008	H	.	1	.
2008	M	.	1	.
2008	H	.	1	.
2008	M	.	2	.
2009	H	.	0	28
2009	M	.	0	25
2009	H	.	0	20
2010	H	.	1	.
2010	H	.	2	.
2010	M	.	2	.

Fuente: Instituto Nacional de Estadística

5.3. Conclusiones

A pesar de las altas coberturas de vacunación frente a tos ferina y las bajas tasas de incidencia registradas desde 1996 hasta 2010, la enfermedad mantiene el patrón cíclico de presentación con ondas epidémicas cada 3-5 años.

Después de un largo periodo de tiempo con elevadas coberturas de vacunación y baja incidencia de tos ferina, se está observando un incremento en la incidencia de la enfermedad en niños menores de un año, sobre todo en lactantes menores de dos meses que todavía no han recibido la vacuna, en adolescentes y adultos mayores de 15 años.

Independientemente del posible incremento en la notificación de casos debido a la mejora de la sospecha clínica de tos ferina y a la disponibilidad de pruebas diagnósticas sencillas y rápidas como la PCR, que han podido contribuir a un aumento de la declaración, los resultados sugieren un incremento real de la incidencia de la enfermedad.

□

6. Vacunas disponibles en España. Eficacia, efectividad y seguridad

6.1. Vacunas disponibles en España

Autores: Francisco Salmerón García, Ana Sagredo Rodríguez y Susana López Hernández

Actualmente en España están disponibles distintas vacunas acelulares constituidas por antígenos de *B. pertussis*. Todas ellas son vacunas combinadas con otros antígenos que confieren inmunidad frente a otras enfermedades y pueden ser trivalentes, pentavalentes o hexavalentes. Según la cantidad de antígeno pueden ser de carga elevada (DTPa), que se utilizan en primovacunación o de baja carga (dTpa), utilizadas en la vacunación de recuerdo (tabla 12).

Teniendo en cuenta el calendario de vacunaciones sistemáticas recomendado por el CISNS¹⁵ con respecto al programa de tos ferina, mencionado al final del apartado 5.1, las vacunas que se pueden administrar en cada momento según su combinación antigénica y posología, figuran en la tabla 13.

Tabla 12. Vacunas disponibles en España frente a tos ferina

Vacuna (Lab Farmacéutico)	Composición (componente tos ferina)	Indicación y posología
<i>Vacunas con carga alta de componente tos ferina (Pa)</i>		
Vacunas hexavalentes (DTPa-VPI-Hib-Hep B)		
Infanrix Hexa (GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S.A.)	TP 25 µg FHA 25 µg PRN 8 µg	Vacunación primaria (3 ó 2 dosis) y de recuerdo de niños, frente a difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, poliomielitis y la enfermedad causada por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b. Intervalo de al menos 1 mes entre dosis
Vacunas pentavalentes (DTPa-VPI-Hib)		
Infanrix VPI Hib (GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S.A.)	TP 25 µg FHA 25 µg PRN 8 µg	Vacunación primaria (3 dosis en los 6 primeros meses de vida) a partir de los 2 meses de edad y de recuerdo (1 dosis en segundo año de vida), frente a difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b. Intervalo de al menos 1 mes entre dosis.
Pentavac (SANOFI PASTEUR MSD, S.A.)	TP 25 µg FHA 25 µg	Vacunación primaria (3 ó 2 dosis) y de recuerdo (1 dosis en segundo año de vida) en niños, frente a difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.
Pediacel (SANOFI PASTEUR MSD, S.A.) <i>Autorizada. Todavía no disponible en España</i>	TP 20 µg FHA 20 µg PRN 3 µg F2,3 5 µg	Vacunación primaria y de recuerdo frente a difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis y la enfermedad invasiva por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b en niños desde las 6 semanas de edad hasta los 4 años.
Vacunas Trivalentes (DTPa)		
Infanrix (GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S.A.)	TP 25 µg FHA 25 µg PRN 8 µg	Inmunización primaria (3 ó 2 dosis) y de recuerdo (1 dosis en segundo año de vida) frente a la difteria, tétanos y tosferina en niños, a partir de los 2 meses de edad hasta los 7 años.
<i>Vacunas con carga baja de componente tos ferina (pa)</i>		
Vacunas Trivalentes (dTpa)		
Boostrix (GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, S.A.)	TP 8 µg FHA 8 µg PRN 2,5 µg	Vacunación de recuerdo (una dosis, según recomendaciones oficiales) frente a difteria, tétanos y tos ferina a partir de 4 años de edad. No está indicada para la inmunización primaria.
Triaxis (SANOFI PASTEUR MSD, S.A.)	TP 2,5 µg FHA 5 µg PRN 3 µg F2,3 5 µg	Vacunación de recuerdo (una dosis. Indicaciones e intervalos de dosis según recomendaciones oficiales) frente a tétanos, difteria y tos ferina en personas a partir de 4 años de edad. No está indicada para la inmunización primaria.

TP Toxoide pertúsico; FHA Hemaglutinina filamentososa; PRN Pertactina; F2,3 Fimbrias tipos 2 y 3

Fuente: Elaboración propia a partir de información de fichas técnicas.

Tabla 13: Preparados comerciales disponibles frente a tos ferina para cada momento de administración según calendario de vacunaciones sistemáticas recomendado

Primovacunación (2, 4, 6 meses)	Vacunación de recuerdo (18 meses)	Vacunación de recuerdo (6 años)
1ª, 2ª, 3ª dosis	4ª dosis	5ª dosis
Infanrix Hexa Infanrix VPI Hib Pentavac	Infanrix VPI Hib Pentavac	Boostrix Triaxis Infanrix

Fuente: Elaboración propia.

6.2. Revisión de la eficacia/efectividad y seguridad de las vacunas frente a tos ferina

Autores: José A. Navarro Alonso y Aurora Limia Sánchez

6.2.1. Eficacia-Efectividad en la infancia

La eficacia de las vacunas DTPw en la infancia varía significativamente según el tipo de vacuna, la pauta de vacunación empleada, la definición de la enfermedad, el tiempo transcurrido desde la vacunación, las cepas circulantes de *B. pertussis* en la comunidad, el tipo de estudio epidemiológico (casos-contróles, tasas de ataque, *screening*, etc.) y la variable resultado que se mide (muerte, enfermedad grave, enfermedad leve o infección)²⁵. En esta línea existen evidencias de que aunque las vacunas antitosferinosas reducen la transmisión de la infección -en países con altas coberturas de vacunación reducen la incidencia de tos ferina en personas no vacunadas^{26,27,28,29}- son más efectivas en proteger frente a la enfermedad que frente al transporte faríngeo y a la infección oligosintomática^{25,30,31,32}. De hecho, se mantiene la circulación de *B. pertussis*, de modo similar a la de la era prevacunal, incluso en países con altas coberturas de vacunación, ocurriendo picos de incidencia de enfermedad cada 3-4 años^{33,34}.

En una revisión sistemática en menores de 15 años que incluyó 49 ensayos clínicos controlados, 3 estudios de cohortes y un estudio con ambos diseños, la eficacia absoluta de tres dosis de la vacuna DTPw hasta los 23-27 meses de vida varió significativamente entre vacunas y osciló entre el 46% y el 92%³⁵. Por otra parte también depende del tiempo transcurrido entre dosis recibidas: en un estudio llevado a cabo entre 1996 y 1998, la efectividad calculada por el método de *screening* llegó en los de 8-23 meses al 91% (recibieron 3 ó 4 dosis) mientras que fue de 77,6% en los de 9 a 13 años que habían recibido 4 ó 5 dosis³⁶ y depende, a su vez, del número de dosis recibidas: en niños de 1 a 4 años una única dosis proporciona una efectividad del 44% frente a tos paroxística de duración mayor a 7 días, mientras que con 4 dosis llega al 80%³⁷. En un ensayo clínico de eficacia entre vacunas DTPw y DTPa en niños vacunados a los 2, 4 y 6 meses de edad y seguidos durante 17 meses, la primera alcanzó el 36,1% (IC 95%: 14-52) frente a la tos ferina confirmada por cultivo o por serología³⁸, mientras que en otro ensayo con pauta de 3, 5 y 12 meses la vacuna DTPw, tras 22 meses de seguimiento y frente a tos ferina confirmada por cultivo y con tos paroxística de

21 o más días, mostró una eficacia similar a la DTPa de cinco componentes, DTPa₅, (RR de 1,00 para DTPw y RR de 0,85 con IC95% de 0,41 a 1,79)³⁹. En niños mayores, adolescentes y adultos se desconoce la efectividad de la vacuna DTPw ya que no se les vacunaba rutinariamente por su reactogenicidad incrementada y por percibirse en aquella época como una enfermedad exclusivamente infantil.

Se ha revisado la eficacia-efectividad de las vacunas DTPa en una revisión sistemática reciente que incluyó seis ensayos clínicos de eficacia con confirmación de laboratorio⁴⁰. Las vacunas con 3 o más antígenos en pauta de 3 dosis mostraron una eficacia que variaba entre el 85% para la tos paroxística típica y el 78% para la enfermedad leve, mientras que para las de 1 ó 2 componentes la eficacia era del 59%-75% y del 13%-54% para ambas manifestaciones, respectivamente. En cualquier caso, en estudios posteriores de seguimiento poblacional, no se ha llegado a establecer claramente una mayor efectividad en función de la composición de la vacuna acelular de tos ferina^{41,42}. Tanto las vacunas de célula entera como las acelulares comienzan a proteger desde que el lactante recibe la primera dosis: la tasa de protección frente a ingresos hospitalarios en menores de 2 años con 1, 2 ó 3 dosis se estima en 37%, 72% y 93%, respectivamente⁴³.

En general, se considera que las mejores vacunas DTPw tienen una efectividad ligeramente superior a la de las vacunas DTPa².

Respecto a la duración de la protección en niños que habían recibido las series primarias en el primer año, se dispone de información de las vacunas de célula entera y de las acelulares. La efectividad frente a tos ferina clínica tras 3 dosis de vacuna DTPw administradas en el primer año pasó del 100% en el primer año postvacunación al 46% a los 7 años, aunque a los 4 años todavía conservaba un aceptable nivel de protección (84%)⁴⁴. Una vacuna acelular de tres componentes, DTPa₃, administrada en régimen de 2, 4 y 6 meses en el primer año de vida mostró una efectividad, para la enfermedad clínica con tos de 7 o más días o de tos espasmódica de 3 o más semanas, confirmada por el laboratorio, entre el 76% y el 86%, respectivamente, seis años más tarde⁴⁵. Tras un régimen de dos dosis en primer año y un recuerdo a los 12 meses de edad con vacunas acelulares de dos o tres componentes, se mantuvo baja la incidencia de tos ferina típica confirmada por cultivo durante los 5 años posteriores a la recepción de la última dosis, para aumentar a partir de los 6 a los 8 años⁴⁶.

En definitiva, las estimaciones actuales de la duración de la protección postinfección y postvacunal teniendo en cuenta las diferencias en la circulación de *B. pertussis*, los distintos sistemas de vigilancia y de esquemas de vacunación y las definiciones de caso⁴⁷, oscilan entre 4 y 20 años y 4 a 12 años, para la infección natural y para la conferida por las vacunas antitosferinosa, respectivamente⁴⁸. En adultos se ha observado un menor nivel de anticuerpos frente a toxina pertussis y de menor avidez cuando se compara la respuesta inmune tras un recuerdo de vacuna acelular con la respuesta tras la infección natural⁴⁹. Algo similar se ha observado tras la vacunación con dTpa en adolescentes que habían sido primovacunados en la infancia con DTPw o con DTPa, al observarse en los vacunados con DTPw una tendencia a una mayor avidez de anticuerpos –como indicadores de memoria inmune a largo plazo- frente a algunos antígenos tosferinosos⁵⁰. No parecen existir diferencias significativas en cuanto a la efectividad² ni en cuanto a la duración de la protección entre los distintos tipos de vacunas acelulares actualmente disponibles⁴⁸.

6.2.2. Eficacia-efectividad en el preadolescente

Estudios de seguimiento a más largo plazo realizados con motivo de los recientes brotes epidémicos que han tenido lugar en algunos países occidentales que utilizan vacunas acelulares, han puesto de manifiesto el descenso de la protección (*waning* inmunitario) tras

las dosis de recuerdo del segundo año y del preescolar-escolar. En el transcurso de un brote epidémico en escuelas alemanas la tasa de ataque y el riesgo relativo variaron en función del tiempo desde la última de las 4 dosis recibidas antes de los 15 meses de vida o del recuerdo de los 9-17 años. En los que recibieron ≥ 4 dosis la tasa de ataque aumentó del 1,9% (RR: 0,08, IC95%: 0,01-0,70) en los que habían recibido la última dosis ≤ 5 años antes del inicio de la epidemia a un 32% en los que la habían recibido 9 años antes⁵¹.

Utilizando el método de *screening* para calcular la efectividad de la vacuna dTpa₃ en adolescentes australianos de 12 a 19 años de *New South Wales*, vacunados masivamente, la efectividad alcanzó el 85,4% (IC95%: 83,0-87,5) para tos ferina confirmada por PCR o por serología⁵². En ese mismo país se evaluó en un estudio ecológico el impacto de la vacunación frente a tos ferina con dTpa₃ instaurada en 2004 para adolescentes de 15 a 17 años en el contexto de la epidemia de la enfermedad en 2008-2009⁵³. La ratio de las tasas de incidencia (IRR) en todo el país fueron de 0,6 (IC95%: 0,6-0,7) mientras que en *Western Australia* que vacunó masivamente a los de 12 a 19 años fue, en vacunados y no vacunados, de 0,04 (IC95%: 0,02-0,07). Un dato interesante resultó ser la IRR para menores de 6 meses (*Western Australia* con 0,40 -IC95%:0,28-0,57- vs todo el país con 1,62, -IC95%: 1,43-1,84-), lo que apunta a evidencias de que la vacunación del adolescente en campañas de *catch-up* pudiera tener un cierto impacto en la inmunidad comunitaria, aunque los autores refieren que estos resultados tienen las propias limitaciones derivadas del propio diseño del estudio. En un brote en 2007 en un área de los Estados Unidos la efectividad frente a tos ferina confirmada por técnicas de laboratorio en mayores de 11 años vacunados con 5 dosis de DTPa y 1 de dTpa fue del 70,6% (IC 95%: -110,3-95,9)⁵⁴.

Se han publicado recientemente los datos de seguimiento de la epidemia de tos ferina en California en 2010⁵⁵, donde desde 2006 administran un recuerdo de dTpa a los 11-12 años. Aunque con un número limitado de casos, calcularon la efectividad retrospectivamente mediante el método de *screening* y comprobaron que en aquellos de 8 a 12 años –habían recibido 5 dosis de DTPa y la última de éstas a los 4-6 años- era del 24% (IC95%: 0-40), mientras que llegaba al 79% (IC95%: 73-84) en los vacunados de 13 a 18 años que habían recibido 6 dosis de vacuna (5 de DTPa y 1 de dTpa a los 11-12 años). Sorprendentemente, en los enfermos de 8 años, el tiempo medio transcurrido entre la aparición de la enfermedad y la recepción de la última dosis de vacuna estuvo alrededor de los 36 meses, aunque los resultados de este trabajo han sido objeto de importantes críticas metodológicas⁵⁶. Respecto a la epidemia de ese Estado un estudio de casos y controles⁵⁷ que comparó casos de tos ferina en niños de 4 a 10 años vacunados y no vacunados con 5 dosis de DTPa, estimó la efectividad vacunal en un 88,7% (IC 95%: 79,4-93,8) al compararla con los no vacunados y del 71,2% (IC 95%: 45,8-84,8) cuando habían transcurrido 60 o más meses desde la última dosis recibida, lo que implicaba que existía un descenso relativo de la efectividad del 27,4% entre los que la recibieron en los 12 meses previos y lo que la recibieron en los 60 o más meses anteriores.

Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) analizaron retrospectivamente los casos declarados de tos ferina a escala nacional entre 1990 y 2009 y las tendencias temporales de la incidencia por grupos de edad⁵⁸. Encontraron que los cambios en la incidencia de enfermedad, confirmada o probable, entre 2005 y 2009 eran distintos entre los de 11 a 18 años y el resto de grupos etarios, lo que sugirió que el uso de dTpa en preadolescentes redujo preferencialmente la enfermedad en ese grupo (impacto vacunal directo), mientras que no se redujo en otras edades incluidos los menores de 12 meses (ausencia de impacto vacunal indirecto). Una editorial acompañante⁵⁹ encuentra algunas limitaciones a los resultados y se plantea si un aumento de las coberturas de vacunación en pre y adolescentes (55,6% en 2009) se asociaría con una disminución de la incidencia en el niño pequeño. En relación con la vacunación del adolescente y su potencial impacto en el niño pequeño son destacables los

resultados de los estudios de mezclas sociales que sugieren que los adolescentes tienden a interactuar primariamente con otros adolescentes, siendo menor su relación con el niño de corta edad^{60,61,62} dando, por tanto, la impresión de que la inmunidad comunitaria es intracohorte⁶².

En España también se han publicado datos sobre tos ferina en población preadolescente con altas tasas de vacunación⁶³. En un estudio longitudinal de incidencia de tos ferina a raíz de un brote en una colonia de vacaciones de Cataluña, la más elevada correspondió al grupo de edad de 9 a 17 años destacando que el 86,4% de los escolares y preadolescentes habían recibido 4 ó 5 dosis de vacuna antitosferinosa.

Tres recientes publicaciones a raíz de los brotes epidémicos de los Estados Unidos y de Australia han puesto de manifiesto algunas diferencias en la incidencia de la enfermedad según el tipo de la/s primera/s dosis recibidas de vacuna en el lactante, sugiriendo que éstas son capaces de modular la respuesta inmune y condicionar, de ese modo, la efectividad de los programas de vacunación antitosferinosa.

En la epidemia del estado de Washington de 2011-2012⁶⁴, la incidencia de tos ferina confirmada en adolescentes de 13 a 14 años aumentó de manera considerable a pesar de las altas coberturas de vacunación en esas edades (70,6% de los de 13 a 17 años habían recibido una dosis de dTpa). El análisis de los datos sugirió una duración disminuida de la protección (*waning* inmunitario precoz) en aquellos adolescentes que habían recibido DTPa en lugar de DTPw como series primarias de vacunación, lo que podría explicar el incremento poblacional de la susceptibilidad en ese grupo etario.

En California se analizó, mediante un estudio de casos y controles, el riesgo de padecer tos ferina confirmada por laboratorio en relación al tiempo transcurrido desde la recepción de la quinta dosis de DTPa en el periodo 2006-2011, que incluía la gran epidemia de 2010⁶⁵. Los autores encontraron una OR para el padecimiento de tos ferina de 1,42 por año (IC95%: 1,21-1,66) lo que indicaba que cada año que transcurría desde la recepción de la quinta dosis de DTPa se asociaba con un incremento del riesgo de adquirir la enfermedad de un 42%. Este hallazgo les hace concluir que la protección lograda con la quinta dosis de DTPa de los 4-6 años en niños correctamente vacunados – habían recibido 5 dosis de esa vacuna- decaía sustancialmente en los primeros 5 años tras la vacunación (*waning*), y convertía a los niños de 8 a 11 años en los principales reservorios que contribuían al mantenimiento de la enfermedad. Poblacionalmente la incidencia de tos ferina disminuía abruptamente entre los 12 y los 15 años de vida, que eran los individuos que habían recibido al menos una dosis de DTPw en su infancia.

En la epidemia de Queensland (Australia) de 2011 que afectó mayoritariamente a los niños de 6 a 11 años, se compararon las tasas anuales de incidencia de tos ferina en la cohorte de 1998 según el tipo de vacuna recibida (número y orden de administración de DTPa o DTPw) en las series primarias de vacunación⁶⁶. Encontraron que los niños que habían recibido tres dosis de DTPa como series primarias tenían mayores tasas de incidencia (ratio de incidencia de 3,29, IC95%: 2,44-4,46) durante el brote epidémico (2009 a 2011) que los que habían recibido 3 dosis de DTPw (1 como referencia), mientras que en aquellos que recibieron ambas vacunas, las tasas fueron mayores en los que recibieron DTPa como primera dosis de vacuna (ratio de incidencia de 3,61 con IC95%: 1,79-6,67) respecto que los que fueron vacunados con DTPw (ratio de incidencia de 1,78 con IC95%: 1,20-2,63). Los autores concluyen, coincidiendo con los que describieron la epidemia de California⁶⁵ y con otros^{67,68}, que uno de los principales factores de padecimiento de tos ferina en el contexto de las recientes epidemias, podría ser la composición de la primera vacuna recibida en la vida. En este sentido, algunos autores^{69,70,71} piensan que el riesgo incrementado de padecimiento de tos ferina en escolares, a pesar de las altas coberturas de vacunación, podría representar el

primer impacto en salud pública del cambio a vacunas acelulares, ya que tanto la infección natural como la vacunación inducen potentes respuestas inmunes Th1, pero esta respuesta está más polarizada al brazo Th2 en los que se vacunan con DTPa lo que en definitiva, provoca una mayor susceptibilidad a la infección al disminuir más precozmente las concentraciones de anticuerpos o al retrasarse el aclaramiento de *B. pertussis* en el aparato respiratorio superior. Abogan, por tanto, entre otros⁷², en que los objetivos de una hipotética “nueva vacuna” serían no solamente proteger frente a la tos ferina grave sino mantener una protección duradera y tener, también, capacidad para interrumpir la transmisión bacteriana. Entretanto surgen opiniones acerca de administrar en el lactante la vacuna de célula entera como primera dosis de las series primarias de inmunización⁷³ con o sin lipopolisacárido⁷⁴.

6.2.3. Eficacia-efectividad e inmunogenicidad en el adolescente y adulto

Respecto a la eficacia de las vacunas acelulares en adolescentes y adultos se publicaron en 2005 los resultados de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo (vacuna de hepatitis A) en 1.391 personas de entre 15 y 65 años que fueron seguidos una media de dos años y medio tras la recepción de una dosis única de vacuna dTpa de tres componentes⁷⁵. La variable resultado seleccionada fue la tos ferina clínica con tos de más de 5 días de duración con confirmación de laboratorio. Encontraron una eficacia vacunal del 92% (IC95%: 32-99) y una incidencia de enfermedad, según definición de caso, en no vacunados de 370/100.000 personas/año con un número de enfermos asintomáticos (con seroconversión), respecto de sintomáticos, de 5 a 10.

Respecto a la persistencia de los anticuerpos en adultos tras la vacunación con dTpa se publicó un estudio de seguimiento llevado a cabo en individuos de 19 a 64 años, sin antecedentes de recepción previa de esa vacuna o de Td en los 5 años previos, que recibieron una dosis de dTpa₃ o dTpa₅⁷⁶. A los 3 años los títulos de anticuerpos frente a PRN y FHA eran ligeramente superiores a los prevacunales pero similares en el caso de los anticuerpos anti-TP⁷⁷. Otro estudio llevado a cabo en adultos australianos, vacunados con dTpa₃ y seguidos durante 60 meses mostró una pérdida gradual de anticuerpos frente a TP en los dos años posteriores a la vacunación, con una estabilización de los títulos entre los 3 y los 5 años⁷⁸.

En cuanto a la inmunogenicidad de las revacunaciones con dTpa, se dispone de un estudio en adolescentes finlandeses que recibieron 10 años antes una dosis de dTpa₃. La proporción de sujetos con anticuerpos detectables frente a TP fue decayendo progresivamente, observándose en el 84,4%, el 72,9% y el 61,3% a los 3, 5 y 10 años, respectivamente⁷⁹. Otro estudio realizado en población canadiense de 20 a 72 años vacunados con dTpa₅ mostró una caída muy importante de anticuerpos frente a antígenos tosferinosos en el primer año con un descenso más suave en los 5-10 años siguientes⁸⁰. Un último estudio llevado a cabo en adultos australianos vacunados 10 años antes con dTpa₃ observó que las concentraciones de anticuerpos frente a TP habían descendido a niveles similares a las encontradas diez años atrás y se obtuvo respuesta serológica a todos los antígenos tras la segunda dosis de recuerdo con la misma vacuna⁸¹.

6.2.4. Eficacia-efectividad en lactantes tras la vacunación de puérperas

El pasado año se publicó un estudio transversal hospitalario comparativo entre los periodos prevacunales (2000-2007) y postvacunales (2008-2009) que incluyó a los menores de 6 meses con diagnóstico de tos ferina confirmada por laboratorio cuyas madres habían recibido o no vacuna dTpa antes del alta hospitalaria postparto. Tras ajustar por edad, sexo y etnia, la proporción de niños infectados nacidos en ambos periodos fue similar (OR: 1,06; IC95%: 0,5-

2,2)⁸². Los autores atribuyen sus hallazgos a que probablemente la vacunación tuvo lugar en el postparto tardío y a la ausencia de vacunación a otros contactos domiciliarios (*cocooning*).

6.2.5. Eficacia-efectividad en embarazadas

En el momento presente no se dispone de datos de eficacia o efectividad de la vacunación en embarazadas con dTpa, aunque sí con DTPw. Igualmente existe abundante bibliografía del paso transplacentario de anticuerpos frente a antígenos de *B. pertussis*. Con todas las limitaciones de los estudios llevados a cabo en la mitad del siglo anterior (tipo de vacuna DTPw, deficiencias metodológicas...) ⁸³ se revisan los más significativos.

La transmisión placentaria de anticuerpos antitosferinosos es eficiente⁸⁴ y en general el porcentaje de mujeres fértiles, no vacunadas, con anticuerpos frente a antígenos de *B. pertussis* varía según la comunidad estudiada pero es alrededor del 50%⁸³, aunque el porcentaje de lactantes de madres seropositivas que poseen anticuerpos maternos oscila entre el 2% y el 63%^{85,86,87,88,89}, en menor⁸⁷ o igual titulación⁹⁰ que la madre. Estos anticuerpos tienen una vida media de unas 6 semanas y desaparecen progresivamente en los primeros 4-6 meses de vida^{87,91}. Este paso de anticuerpos prácticamente no existe en los nacidos con menos de 32 semanas de gestación⁹².

En neonatos de embarazadas vacunadas durante la gestación con DTPw las concentraciones de anticuerpos en aquellos estaban entre el 50% y el 100% respecto de sus madres^{87,93,94}.

Se realizaron dos encuestas retrospectivas en los inicios de la comercialización de la DTPw para conocer si la vacunación en la gestante protegía al niño en sus primeros meses de vida. En la década de los años cuarenta 100 mujeres recibieron durante el tercer trimestre del embarazo 6 dosis de DTPw⁹³. Durante los 6 primeros meses de vida de los niños no se observó ningún caso de tos ferina en 8 niños de madres vacunadas que habían estado expuestos a casos de enfermedad, mientras que se registraron 6 exposiciones y 3 casos de tos ferina en niños de madres no vacunadas. Entre los 6 y 11 meses se registraron 2 casos de tos ferina en ambos grupos de niños. En la segunda encuesta, 66 gestantes recibieron 3 dosis de DTPw en el tercer trimestre y no se contabilizó ningún caso de enfermedad en los primeros meses de vida a pesar de haber existido dos exposiciones a la enfermedad⁹⁵.

Dos experiencias recientes aportan información con en relación al paso transplacentario de anticuerpos tras la recepción de vacuna de dTpa durante la gestación. En 2008 y 2009 se inmunizó a 52 mujeres con dTpa₅ en el segundo trimestre de la gestación y se observó como los recién nacidos de madres vacunadas tenían concentraciones significativamente elevadas de anticuerpos antitosferinosos respecto de los que su madre no había sido vacunada, con una correlación significativa entre los niveles de anticuerpos madre-hijo para todos los antígenos excepto para PT⁹⁶. En un estudio prospectivo multicéntrico se administró vacuna dTpa₃ a 24 mujeres fértiles entre dos embarazos consecutivos con un intervalo medio entre la vacunación y el próximo embarazo de 12,7 meses. El 83% de ellas respondió a la vacuna con incrementos significativos de los títulos de anticuerpos frente a PT, FHA y PRN. Se comprobó una transferencia transplacentaria de anticuerpos eficiente con títulos significativamente mayores frente a los tres antígenos en el cordón umbilical y al mes de vida, respecto a aquellos que habían nacido antes de la vacunación materna⁹⁷.

Experiencias recientes apuntan a que a pesar de la eficiente transmisión transplacentaria de anticuerpos, éstos decaen con rapidez, por lo que los títulos en niños de madres que habían recibido la vacuna dTpa en los dos años antes del parto, incluso en fases iniciales del embarazo, serían insuficientes para proporcionar protección durante las primeras semanas de vida. Este hecho lleva a los autores a proponer la vacunación materna entre las semanas

30 y 32 de cada embarazo para que los anticuerpos específicos IgG alcancen su pico cuando es más eficiente el transporte transplacentario (a partir de la semana 34 de gestación)⁹⁸.

A finales del año pasado se publicó un pequeño estudio llevado a cabo en un hospital norteamericano donde entre abril y mayo de 2012 se identificaron a 7 menores de tres meses con PCR nasofaríngea positiva a *B. pertussis*. Tres de las madres de estos niños habían recibido dTpa recientemente (2 años antes y 4 y 5 semanas antes del parto)⁹⁹.

6.2.6. Eficacia-efectividad en neonatos

Los neonatos son menos maduros inmunológicamente respecto a unos meses más tarde, siendo funcionalmente deficientes en sus respuestas adaptativas que se manifiestan en una disminución de la función de las células T y en la diferenciación de las células B. Difieren en las respuestas inmunes tanto cualitativamente (transformación progresiva de las respuestas Th2 a Th1 a los antígenos convencionales) como cuantitativamente (durante los primeros meses de vida una proporción importante de niños no responde a antígenos “débiles”)⁸³. Existe el interrogante de que la vacunación antitosferinosa con los preparados actualmente comercializados pudiera polarizar el sistema inmune hacia respuestas Th2 y que éstas podrían asociarse con mayores efectos adversos tras la recepción de recuerdos en edades posteriores^{100,101,102}.

Cuando los neonatos reciben la vacuna DTPw en sus primeros días de vida tienen respuestas frente a tos ferina inferiores, en general, a cuando la vacunación comienza semanas más tarde^{85,87,103,104,105}. En cuanto a la respuesta inmune tras la vacunación neonatal con DTPa se han publicado, hasta ahora, cinco estudios en las dos últimas décadas.

En Italia¹⁰⁶ en un ensayo clínico aleatorio, controlado y doble ciego se administró una vacuna DTPa₃ a 45 neonatos en el cuarto día de vida y se comparó la inmunogenicidad con un grupo de no vacunados (control). Ambos grupos recibieron esa misma vacuna a los 3, 5 y 11 meses. Antes de la dosis de los 3 meses, solo el 10% de los vacunados al nacer tenían un título de anticuerpos frente a TP, FHA y PRN cuatro veces superior al prevacunal. Un mes después de la dosis de los 5 meses un porcentaje significativo de niños vacunados al nacer tenían títulos incrementados de anticuerpos en relación a los controles. Al mes de la dosis de los 11 meses, los títulos frente a TP eran significativamente superiores en los que recibieron la pauta 3, 5 y 11 meses. En Alemania¹⁰⁷ se incluyeron 121 neonatos en otro ensayo clínico aleatorio, controlado y doble ciego en el que 60 recibieron entre los 2 y los 5 días de vida una dosis de una vacuna en investigación que incluía únicamente tos ferina acelular de tres componentes (grupo Pa₃) o vacuna de hepatitis B (grupo control). Ambos grupos recibieron vacuna hexavalente a los 2, 4 y 6 meses de edad. Un mes tras la primera dosis de hexavalente los niños del grupo Pa₃ tenían títulos de anticuerpos significativamente superiores a los tres antígenos respecto a los controles, aunque se igualaron a los 7 meses. Se constató interferencia negativa con *Haemophilus influenzae* tipo b en el grupo Pa. En un estudio posterior de seguimiento¹⁰⁸ se administró una dosis de recuerdo de vacuna hexavalente entre los 12 y los 23 meses. Tras ésta, no se comprobó hiporrespuesta inmunológica a los antígenos tosferinosos en los del grupo Pa₃, pero sí seguían teniendo títulos significativamente menores frente a hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo b y difteria respecto del grupo control.

En los Estados Unidos¹⁰⁹ se asignó aleatoriamente a 50 niños para recibir entre los 2 y los 14 días de vida bien vacuna DTPa₅-HB (grupo experimental) o hepatitis B (grupo control). Ambos recibieron las vacunas rutinarias a los 2, 4, 6 y 17 meses. Comparado con el grupo control, los niños del grupo experimental tuvieron significativamente menores títulos para TP y PRN a los

6, 7 y 18 meses, para las fimbrias a los 6, 7, 17 y 18 meses, para FHA a los 18 meses y para difteria a los 7 meses.

Setenta y seis neonatos australianos fueron aleatoriamente distribuidos en 3 grupos: los que recibieron al nacer y al mes una vacuna en investigación de tos ferina acelular de 3 componentes (grupo 1, Pa₃), los que solo recibieron dicha vacuna al nacer (grupo 2) y un grupo control. Los integrantes de los tres grupos recibieron vacuna hexavalente a los 2, 4 y 6 meses. A los 2 meses de edad los títulos frente a TP, FHA y PRT fueron significativamente mayores en los del grupo 1 respecto a los de los grupos 2 y control. Los títulos frente a PT y PRT tras recibir 3 dosis de vacuna antitosferinosa (grupo 1) fueron similares los de los que recibieron la vacuna a los 0, 2 y 4 (grupo 2) o a los 2, 4 y 6 meses (grupo control). A los 8 meses de edad los títulos frente a FHA y PRT fueron mayores a medida que se recibieron más dosis de la vacuna en investigación mientras que fueron similares para TP. Se constató una tendencia decreciente de las respuestas frente a hepatitis B y *H. influenzae* tipo b con un número mayor de dosis recibidas de la vacuna en cuestión¹¹⁰.

6.2.7. Interferencia de los anticuerpos neonatales o prevacunales con la respuesta inmune a las series primarias de vacunación (*blunting*)

El *blunting* puede ser debido al enmascaramiento de los epítopes vacunales por los anticuerpos existentes lo que impide la unión de los antígenos a las células B del lactante¹¹¹. Este fenómeno depende de la ratio entre la concentración de anticuerpos al vacunar y la cantidad de antígeno utilizado para inmunizar⁴.

Se ha comprobado en lactantes una disminución de las respuestas inmunes para los tres antígenos de la vacuna DTPw, especialmente para difteria, administrada rutinariamente en presencia de títulos prevacunales elevados de anticuerpos frente a ellos^{86,90,102,112,113}. Para los que reciben vacuna DTPa en presencia de títulos elevados de anticuerpos, y en los escasos estudios existentes^{90,113,114}, no se ha demostrado este fenómeno para la TP, pero sí para otros antígenos tosferinosos. Aun así, en estos casos existe un *priming* eficiente de células T con respuestas anamnésicas en niños que tuvieron pobres respuestas a la inmunización activa con DTPw o con DTPa¹¹⁵.

La importancia clínica que tendría el *blunting*, en caso de que tras la recepción materna de dTpa existiera una interferencia significativa, no está del todo aclarada al no existir un parámetro serológico subrogado de protección y porque los anticuerpos maternos transferidos por vía placentaria sufrirían un aclaramiento precoz^{97,116,117,118}. Los resultados provisionales de un estudio *ad hoc* sugieren que aunque antes de la primera dosis rutinaria de DTPa los nacidos de madres que recibieron dTpa durante la gestación tenían títulos superiores respecto a los de madres no vacunadas, los títulos de anticuerpos frente a tos ferina tras la tercera dosis de vacuna eran inferiores¹¹⁷.

6.2.8. Seguridad de la vacuna antitosferinosa

La vacunación en los primeros meses de vida con vacunas de célula completa, DTPw se asocia con frecuencia con reacciones adversas locales o sistémicas menores (1 de cada 2-10 administraciones), como enrojecimiento, hinchazón y/o induración locales, fiebre e irritabilidad. Otras reacciones como llanto prolongado y convulsiones febriles son menos frecuentes (<1 cada 100 administraciones); y menos frecuente todavía la aparición de episodios de hipotonía-hiporrespuesta (<1 cada 1000-2000 administraciones)². Una revisión sistemática publicada en el año 2003 valoró la seguridad de vacunas frente a tos ferina Pw y Pa administradas en la infancia. Incluyeron en la revisión 52 estudios y observaron que las

vacunas conteniendo Pw se asociaban más con inflamación e induración en el lugar de inyección (OR: 11,67; IC95%: 8,83-15,44-), fiebre de más de 39°C (OR: 3,36; IC95%: 2,06-5,49) y llanto prolongado durante más de 2 horas (OR: 4,72; IC95%: 2,94-7,59) que placebo o vacunas DT. La diferencia en la incidencia de episodios de hipotonía-hiporrespuesta y convulsiones no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, las vacunas que contenían Pa no causaban mayor incidencia de reacciones locales, fiebre o convulsiones, llanto prolongado o episodios de hipotonía-hiporrespuesta que placebo o vacunas DT³⁵.

Aunque las vacunas que contienen componente Pa, son menos reactogénicas que las Pw, tras haber recibido primovacuna con DTPa, las reacciones locales aumentan en frecuencia y gravedad con cada una de las sucesivas dosis de recuerdo administradas¹¹⁸. No se han observado diferencias en las reacciones adversas en las dosis de recuerdo con diferentes vacunas acelulares¹¹⁹.

La seguridad de las vacunas dTpa en neonatos con edades gestacionales comprendidas entre 36 y 42 semanas, la primera dosis de vacuna fue bien tolerada y al compararlos con los no vacunados al nacer, no se encontraron, tras cualquiera de las dosis de las series primarias de vacunación, diferencias en síntomas o signos locales y/o sistémicos^{106,108,109}.

La aparición de reacciones locales en niños ≤7 años primovacunados con Pa tras la administración de dosis de recuerdo con vacuna acelular, como la inflamación que puede llegar a involucrar toda la extremidad, es poco frecuente y se resuelve espontáneamente sin secuelas³⁵. En una revisión realizada por la FDA de EEUU sobre la notificación de inflamación extensa de la extremidad tras vacunación al sistema VAERS, observaron que este acontecimiento adverso se había notificado tras la administración de 23 vacunas diferentes, siendo DTPa la segunda vacuna en frecuencia tras la vacuna polivalente frente a neumococo. Este acontecimiento adverso asociado a DTPa era sobre todo tras la administración de las dosis de recuerdo 4ª y 5ª³⁵ y puede involucrar toda la extremidad en un 2-6% de las dosis de recuerdo de DTPa¹²⁰. No hay evidencia de que tras haber padecido esta reacción después de una dosis se tenga mayor probabilidad de tener la misma reacción tras la siguiente dosis. Tampoco existe consenso sobre el mecanismo fisiopatológico de estas reacciones¹²¹.

De manera retrospectiva se han evaluado reacciones adversas graves atribuidas a vacunas DTPw, como encefalopatía, convulsiones, autismo y otras enfermedades neurológicas agudas, sin que se haya encontrado evidencia que sugiera alguna relación entre ambos^{2,122,123,124}. Un estudio retrospectivo de casos-control realizado en EEUU, en el que se incluían más de dos millones de niños, evaluó 452 casos de encefalopatía o encefalitis en niños de 0-6 años buscando la posible etiología de administración de vacunas que contenían Pw o sarampión. Se observó que la probabilidad de padecer la enfermedad era similar en los casos que en los controles, por lo que no se encontró asociación entre la vacunación y un aumento de riesgo de padecer encefalopatía¹²³.

Recientemente el Instituto de Medicina de EEUU ha publicado una revisión de la evidencia epidemiológica, clínica y biológica de los efectos adversos asociados con varias vacunas, entre las que se encuentran las vacunas que contienen Pa. La evidencia disponible fue considerada inadecuada para aceptar o rechazar una relación causal entre la vacunación frente a tos ferina y acontecimientos como encefalitis o encefalopatía, convulsiones, autismo, ataxia, diabetes tipo 1, fibromialgia, síndrome de muerte súbita y urticaria crónica, entre otros de los evaluados¹²⁵.

En ensayos clínicos con más de 11.864 adolescentes y adultos, la administración de una dosis de vacuna dTpa de tres o cinco componentes se tolera bien, independientemente de la historia previa de vacunación, destacando únicamente los síntomas y signos locales y generales que aparecen entre las 48 y 72 horas, que son de leve-moderada intensidad y que se resuelven espontáneamente en 1-2 semanas^{126,127,128}.

En ensayos clínicos con mayores de 64 años, el efecto adverso más común tras la vacuna dTpa₃ fue el dolor local y los dolores musculares¹²⁹. Una revisión de cinco años del sistema pasivo de declaración de efectos adversos de los Estados Unidos no encontró ninguna señal de alarma relativa a la seguridad de las vacunas dTpa¹³⁰.

Respecto a la seguridad de las revacunaciones con dTpa se han publicado tres estudios en individuos que habían recibido una dosis de esa vacuna 10 años antes. En Finlandia, 82 sujetos con edad media de 21 años recibieron una dosis de recuerdo de vacuna DTPa₃, experimentando el 93,8% dolor de cualquier intensidad y más del 50% enrojecimiento e hinchazón (superior a 50 milímetros en el 18,5%), mientras que refirieron fatiga el 44,4%⁷⁹. Se revacunó diez años más tarde con dTpa₃ a 164 sujetos australianos de edad media de 50 años, notificándose en el 70%, en el 9,9%, en el 23,2% y en el 19,2% de ellos, dolor local, hinchazón superior a 50 milímetros, fatiga y cefalea, respectivamente⁸¹. En Canadá, 10 años más tarde de una primovacunación, 362 sujetos de 20 a 72 años recibieron un recuerdo de vacuna dTpa₅. Refirieron dolor de cualquier intensidad, cefalea, malestar y mialgia el 87,8%, el 40,6%, el 29,4% y el 60,1%, respectivamente⁸⁰.

En el contexto de una vacunación masiva en personal sanitario por un posible brote de tos ferina fueron inadvertidamente vacunadas 16 embarazadas con dTpa₅: 4 en el primer, ocho en el segundo y 4 en el tercer trimestre. Los recién nacidos de todas ellas fueron a término con exámenes de salud normales¹³¹. Entre 2008 y 2009 recibieron la vacuna dTpa₅ 52 embarazadas durante el segundo trimestre de gestación sin efectos adversos por la vacuna tanto en la madre como en el recién nacido⁹⁵.

Con datos del sistema pasivo de vigilancia de los Estados Unidos (VAERS)¹³², se contabilizaron 132 declaraciones de efectos adversos en embarazadas tras recibir dTpa entre 2005 y 2010 y no se encontraron acontecimientos inesperados o infrecuentes que pudieran atribuirse a la vacunación. Por otra parte, los dos laboratorios comercializadores de las vacunas disponen de registros prospectivos y retrospectivos de seguimiento de vacunación en embarazadas que sumaban 490 declaraciones espontáneas de efectos adversos hasta junio de 2011. Por el momento, los datos disponibles sugieren que en caso de existir riesgos potenciales para la embarazada o el feto, éstos serían menores. Es probable que una vez introducida la vacunación sistemática en las gestantes de Estados Unidos^{117,133}, de Reino Unido¹³⁴ y de la República de Irlanda^{135,136}, en octubre de 2011, octubre de 2012 y agosto de 2012, respectivamente, se disponga de más información sobre la seguridad de la vacuna dTpa durante el embarazo.

6.2.9. Conclusiones

- Aunque en la infancia existe una amplia variabilidad en la efectividad de las vacunas tanto DTPw como DTPa, las vacunas DTPw, en general, son ligeramente más efectivas que las DTPa.
- Ambas vacunas pierden efectividad con el tiempo transcurrido desde la vacunación, tanto frente a la enfermedad clínica y asintomática como frente al transporte nasofaríngeo de *B. pertussis*.
- Se puede alcanzar una protección parcial frente a la tos ferina grave del lactante con una dosis de vacuna recibida en primovacunación.
- La protección clínica de las vacunas, especialmente las acelulares, puede comenzar a decaer a partir de los 3-4 años tras su recepción.
- La respuesta inmune tras la primovacunación, según el tipo de vacuna, puede condicionar el grado de protección y su duración.

- La vacunación del adolescente, de acuerdo a lo publicado hasta la fecha, no ha aportado datos concluyentes de que disminuya significativamente la carga de enfermedad en el lactante.
- Existe un paso transplacentario eficiente de anticuerpos antitosferinosos, aunque se desconoce la posible interferencia con la respuesta inmune a las vacunas rutinarias del lactante.
- La respuesta inmune producida en el neonato tras la inmunización con vacunas acelulares de tos ferina es buena aunque se desconoce si existirá interferencia clínicamente significativa con las vacunas del calendario sistemático.
- En las dos situaciones anteriores, los anticuerpos podrían proteger al lactante frente a enfermedad grave y muerte en su etapa de mayor vulnerabilidad (primeras 12 semanas de vida).
- En la primovacunación en lactantes, las vacunas acelulares producen menos reacciones adversas que las vacunas de célula completa.
- Tras la primovacunación con vacunas acelulares se producen más reacciones adversas locales con dosis de recuerdo sucesivas.
- Las vacunas acelulares de baja carga antigénica, al margen de la reactogenicidad local, son seguras en el adolescente y en el adulto.
- La vacunación de la embarazada, aunque hasta la fecha con escasos datos, parece segura. No se dispone de datos de su eficacia/efectividad en el lactante pequeño.
- Existe unanimidad en la necesidad de disponer de nuevas vacunas que proporcionen protección a largo plazo y que eviten la transmisión bacteriana.

7. Impacto de diferentes estrategias de vacunación en la enfermedad

Autores: Amós García Rojas, Aurora Limia Sánchez, Moisés Cameno Heras e Ismael Huerta González

Teniendo en cuenta que las formas graves de la enfermedad y las defunciones se producen mayoritariamente en niños menores de 1 año, sobre todo en los menores de 2-3 meses, y que el objetivo en salud pública del programa de vacunación de tos ferina debe de ser básicamente la protección de estos lactantes, a continuación se presenta una revisión de las diferentes estrategias de vacunación (vacunación de adolescentes y adultos, estrategia *cocooning* o de nido, vacunación a sanitarios, vacunación de embarazadas en el último trimestre de gestación) que se han implantado en diversos países de nuestro entorno.

7.1. Vacunación en la infancia

La primovacunación del lactante y la primera dosis de recuerdo en el segundo año de vida tienen un importante impacto en la protección de los niños pequeños frente a tos ferina.

Los esquemas de vacunación varían ampliamente entre los diferentes países de nuestro entorno (apartado 4.3 y tabla 2), pero todos ellos administran una primovacunación en los primeros 6 meses de vida y una vacunación de recuerdo en el segundo año de vida. Además, frecuentemente se recomienda la administración de una segunda dosis de recuerdo en la etapa preescolar o principio de la etapa escolar.

Considerando la primovacunación y la primera dosis de recuerdo, y aunque la información sobre la inmunogenicidad y eficacia de la vacunación a largo plazo es escasa, hay algunos aspectos que pueden tener un importante impacto en la morbimortalidad del niño pequeño. Así, podemos citar:

- 1) El momento (*timing*) de administración de la primera dosis
- 2) El intervalo de tiempo entre las dosis de la primovacunación
- 3) El momento de administración de las dosis de recuerdo

7.1.1. Momento de administración de la primera dosis frente a tos ferina

Teniendo en cuenta que los brotes de tos ferina pueden tener graves consecuencias, sobre todo en niños menores de 2-3 meses, parece aconsejable que la primera dosis de vacunación se administre cuanto antes, con la finalidad de que la ventana de susceptibilidad entre el nacimiento y la vacunación sea la menor posible, ya que la primera dosis confiere cierta protección frente a la enfermedad grave^{34,137}. La mayoría de los países industrializados administran la primera dosis a los 2 meses de vida, aunque los países nórdicos (Suecia, Noruega, Finlandia, Dinamarca e Islandia), Italia (mayoría de regiones), República Checa, Estonia y Eslovenia comienzan a vacunar a los 3 meses de vida. Parece que la protección conferida por el esquema escandinavo (3, 5 y 12 meses) es comparable a la inducida por las pautas 3+1, con la ventaja de la administración de una dosis menos, aunque esta pauta pudiera ser poco efectiva para los prematuros y para los lactantes con procesos respiratorios crónicos graves⁴.

Algunos estudios sobre el momento de administración de la primera dosis han constatado que su administración justo en el día que corresponde (vacunación “en tiempo”) tiene una importante repercusión en la carga de enfermedad, previniendo de un 13% a un 22% de los casos en un estudio de Holanda⁴ y un 38% de hospitalizaciones por tos ferina en un estudio de Suecia¹³⁷.

En el apartado 6.2.6 se han comentado los estudios realizados de vacunación en el neonato y la posible repercusión que la vacunación antes de los 2 meses puede tener en las características de la respuesta inmune. En su posicionamiento de 2010, la OMS no recomienda la vacunación neonatal ni al mes de vida. Refieren la necesidad de administrar la primera dosis a las 6 semanas de vida y las siguientes dosis a las 10-14 semanas y a las 14-18 semanas².

7.1.2. Intervalo entre las dosis de la primovacunación

Diversos estudios muestran que el intervalo de tiempo que resulta más favorable entre las dosis de la primovacunación es de dos meses entre dosis¹³⁸, siendo la pauta más adecuada la que comienza a los 2 meses de edad⁴.

7.1.3. Momento de administración de las dosis de recuerdo

La administración de una dosis de recuerdo en el segundo año de vida es esencial, debido a la pérdida de inmunidad tras la primovacunación¹³⁹. La retirada de esta dosis de recuerdo en Australia en el año 2003 resultó en un gran número de casos en las cohortes de 3-4 años, y también en niños más mayores, durante una epidemia⁴. Sin embargo, el momento de administración de esta dosis de recuerdo es variable en los diferentes países europeos (tabla 2), sin que se haya observado diferencias en la carga de enfermedad⁴.

La administración de la segunda dosis de recuerdo es importante para proporcionar protección en la edad escolar. Todos los países de la UE tienen incluida esta dosis de recuerdo, con excepción de Austria y Francia. Es difícil determinar el mejor momento para administrar esta dosis de recuerdo.

Como conclusiones a este apartado de vacunación en la infancia se pueden mencionar:

- Se desconoce la diferencia entre las distintas pautas de vacunación frente a tos ferina utilizadas en varios países en términos de notificación de casos en niños menores de 2-3 meses.
- Tampoco se conoce la eficacia a largo plazo entre las diferentes pautas de vacunación ni el intervalo óptimo para obtener la mejor inmunogenicidad y los menores efectos adversos.
- En el caso de que un esquema de primovacunación con dos dosis a los 2 y 4 meses generara un *priming* efectivo se podría valorar una pauta de inmunización 2+1 en sustitución de 3+1 (al igual que en los países del norte de Europa), con las salvedades anteriormente expuestas respecto de los prematuros y de los lactantes con procesos respiratorios crónicos.
- Se podría valorar el impacto en el lactante de la administración más precoz de la primera dosis y su repercusión en el esquema actual de inmunización.
- Es extremadamente importante que el momento de la administración de la primera dosis frente a tos ferina en el lactante se realice el mismo día en que el niño cumple los 2 meses de vida.

- Es aconsejable el mantenimiento de un primer recuerdo lo antes posible en el segundo año de vida y un segundo recuerdo antes de la edad escolar (6 años) o en los primeros años de la misma.

7.2. Vacunación neonatal

Ningún país ha implementado la vacunación en el recién nacido y hay muy poca información sobre su efectividad en prevenir la infección por *B. pertussis* (ver apartado 6.2.6).

Las principales cuestiones pendientes sobre esta estrategia son⁴:

- La eficacia de una sola dosis en el recién nacido, el número de dosis a utilizar y la vacuna a emplear, teniendo en cuenta la no disponibilidad de una vacuna monovalente frente a tos ferina.
- La posible interferencia con los anticuerpos maternos y con los antígenos del calendario rutinario.
- La desprotección del neonato en sus primeras semanas de vida.
- La aceptabilidad de los padres y el impacto económico de la medida.

7.3. Vacunación en el embarazo

La vacunación de la mujer al final del embarazo tiene como objetivo proteger al recién nacido frente a la infección por *B. pertussis*. Las dudas sobre su implantación residen en la escasez de evidencia sobre la efectividad de la vacunación en mujeres embarazadas (ver apartado 7.2.5), así como la interferencia en el niño pequeño de los anticuerpos recibidos de la madre con la respuesta inmune generada tras la primovacuna, o *blunting* (descrito en apartado 6.2.7)^{113,140}. Se estima que dicho efecto es de corta duración con una vida media de aproximadamente 6 semanas^{140,141}.

A pesar de la falta de evidencia, algunos países como EEUU, Reino Unido e Irlanda han implantado entre 2011 y 2012 la vacunación en embarazadas como estrategia para prevenir la infección de *B. pertussis* en el niño pequeño antes de la administración de la primera dosis de vacuna frente a tos ferina. La decisión en estos países se ha tomado teniendo en cuenta la morbimortalidad en niños de 2-3 meses asociada a epidemias a pesar de tener implantadas otras estrategias, como la vacunación de los contactos próximos (vacunación del nido o *cocooning*).

En Junio de 2011, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización del CDC (ACIP)¹⁴², a pesar de la falta de evidencia directa sobre la efectividad aislada o comparada entre las diferentes estrategias de vacunación durante el embarazo, recomendó la vacunación de mujeres embarazadas con dTpa a partir de la semana 20 de embarazo, con la finalidad de proporcionar protección tanto a la mujer como al recién nacido en sus primeras semanas de vida. En octubre de 2012¹⁴³, recomendó la vacunación a las embarazadas independientemente de que hubieran recibido otra con anterioridad y del periodo de tiempo transcurrido desde esa posible anterior vacunación. Posteriormente, en diciembre de 2012, actualizaron la recomendación, aconsejando la inmunización entre las semanas 27 y 36 de embarazo¹⁴⁴.

Las Autoridades Sanitarias Irlandesas aconsejaron en 2012 la vacunación frente a esta enfermedad a todas las mujeres gestantes a partir de las semana 20 de gestación¹⁴⁵, pero sin incluir la financiación¹⁴⁶.

El Comité de Vacunación del Reino Unido (JCVI, *Joint Committee on Vaccination and Immunisation*) recomendó, en septiembre de 2012¹⁴⁷, la vacunación de las mujeres embarazadas en el tercer trimestre de gestación con el propósito de aumentar su protección serológica al final del embarazo. Esta decisión se tomó tras haber constatado un aumento en la notificación de casos hospitalizados y más de 10 muertes por tos ferina a lo largo de ese año, todas ellas en niños menores de 3 meses de vida. El Comité señalaba su convencimiento de que vacunar a mujeres embarazadas era la estrategia más eficaz para proporcionar protección a los recién nacidos y al mismo tiempo subrayaba que no existía evidencia de riesgo para la madre o el bebé. La implementación de esta recomendación por el Sistema Nacional de Salud comenzó el 15 de octubre de 2012 acompañado de una campaña de comunicación dirigida a la población y a profesionales sanitarios. El seguimiento de esta estrategia, que es temporal y sin fecha prefijada de finalización, incluye una estrecha vigilancia de la enfermedad y de las coberturas de vacunación, así como de la seguridad e interferencia entre los anticuerpos maternos con la respuesta inmune tras la primovacunación.

Todavía es pronto para tener datos sólidos sobre la efectividad de esta medida sobre la incidencia de enfermedad en el lactante en los países que la han implantado. Los datos de cobertura en embarazadas actualmente disponibles muestran que la alcanzada en los Estados Unidos entre agosto de 2011 y abril de 2012 es del 2,6%¹⁴⁸ y del 43,6% en Inglaterra durante octubre de 2012¹⁴⁹.

La OMS, en su posicionamiento de 2010, no recomendaba la vacunación en mujeres embarazadas², aunque la Organización Panamericana de la Salud, en el año 2011 recomendó a los países de la Región Panamericana la vacunación a embarazadas en caso de brote de tos ferina¹⁵⁰. Posteriormente, en el año 2012, revisaron la situación global de la enfermedad y sus recomendaciones y establecieron que los datos disponibles para apoyar estas estrategias eran débiles¹⁵¹.

En España, en relación con la vacunación durante el embarazo, se recomienda la administración de la vacuna frente a la gripe. Sólo 3 CCAA comunicaron al Ministerio de Sanidad la cobertura de vacunación alcanzada en el año 2011. La media en estas 3 CCAA fue del 12,92%. Por lo tanto, de considerarse esta estrategia, sería necesario realizar esfuerzos, tanto económicos como promocionales y de vigilancia, para poder establecer su impacto en los niños menores de 2-3 meses.

Si bien existe evidencia sobre la eficiente transferencia placentaria de anticuerpos al feto y de un nivel mayor en los niños de madres vacunadas durante el embarazo, los problemas subyacentes para tomar la decisión sobre vacunar a embarazadas, al margen de las consideraciones regulatorias (uso *off-label*), es la falta de información sobre:

- El nivel de anticuerpos maternos necesarios para proteger al niño pequeño entre el nacimiento y el momento de la administración de la primera dosis de las vacunas del calendario.
- El nivel crítico de anticuerpos para que no exista interferencia con la respuesta inmune a las dosis rutinarias de vacunas del segundo mes de vida.
- La traducción clínica de la interferencia en caso de que existiera.
- La protección del gran prematuro debido a que la transferencia efectiva de anticuerpos maternos se produce en los periodos finales del embarazo.
- La aceptabilidad de las mujeres embarazadas a la vacunación, los aspectos económicos y las dificultades logísticas.

7.4. Vacunación de familiares y cuidadores (estrategia del nido o cocooning)

La estrategia del nido o *cocooning* se refiere a la vacunación de los contactos cercanos de un recién nacido con la finalidad de protegerle de la infección por *B. pertussis*.

Se ha documentado que casi el 75% de los casos de tos ferina en niños pequeños son el resultado de la transmisión desde un contacto cercano, sobre todo la madre (33% de los casos)¹⁵². A pesar de que en estudios de simulación, la estrategia de nido era la que se asociaba con una disminución de la enfermedad en niños menores de 3 meses¹⁵³, y de su implementación en países como EEUU¹⁵⁴, Australia¹⁵⁵, Francia¹⁵⁶, Alemania e Irlanda¹⁴⁵, las coberturas conseguidas no han sido importantes. Un estudio que evaluó el impacto de esta estrategia en Houston, EEUU, sobre la aparición de casos de tos ferina en niños menores de 6 meses confirmados por laboratorio, no observó diferencias estadísticamente significativas en la proporción de niños con tos ferina tras su implantación⁸². Además, la vacuna no proporciona inmunidad en mucosas, no evitando, por consiguiente, el transporte nasofaríngeo ni la transmisión de la bacteria. Por otra parte no está claro su impacto en áreas de baja incidencia de enfermedad^{157,158}. Por lo tanto, las barreras para su éxito son tanto económicas como logísticas y hacen dudar de que esta estrategia tenga un efecto positivo en la reducción de la carga de enfermedad de tos ferina en niños muy pequeños¹⁵⁹.

La OMS considera que las dificultades logísticas y la falta de información sobre la efectividad de esta estrategia desaconsejan su implantación².

En España no se ha implantado esta estrategia de un modo sistemático en ninguna CCAA. Se considera que actualmente no hay suficiente evidencia que aconseje su recomendación siendo importantes aspectos a tener en cuenta el coste y los problemas logísticos que supondría su implantación.

7.5. Vacunación en adolescentes y adultos jóvenes

El objetivo de esta estrategia es conseguir un aumento de la inmunidad comunitaria para disminuir la fuerza de la infección en general. Los datos sobre la eficacia y la seguridad de esta medida se han repasado en el apartado 6.2.3.

Sin embargo, en el contexto de prevenir la tos ferina en niños pequeños (menores de 2-3 meses), la eficacia frente a la transmisión de *B. pertussis* es el parámetro a valorar. Actualmente no hay evidencia concluyente de que la vacunación a adolescentes y adultos con una dosis de recuerdo, como se ha hecho en Alemania, Francia, EEUU, Canadá y Australia, tenga impacto sobre la tos ferina grave en el lactante^{2,160}. De hecho, es dudoso que la vacunación de adolescentes tenga un beneficio sobre la tos ferina en niños pequeños por la baja tasa de contacto entre los dos grupos de edad^{60,61,62} e incluso algunos autores manifiestan que podría resultar perjudicial si la inmunidad postvacunal, en ausencia de boosters naturales, es de corta duración, lo que teóricamente desplazaría la enfermedad a padres jóvenes⁴.

La OMS, en su informe de posicionamiento de 2010 no encontró suficiente evidencia que apoyara la inclusión de dosis de recuerdo con el objetivo de alcanzar una reducción de enfermedad grave en la infancia, pero dejó una puerta abierta a la decisión de incorporar esta vacunación, dependiendo de los datos de incidencia y de coste-efectividad. Lo que sí dejó claro es que en personas por encima de los 6 años solo se debería administrar vacuna con componente pertúsico de baja carga².

En el año 2009 el panel de asesoramiento científico sobre el calendario infantil del ECDC concluyó que sería necesaria una dosis de refuerzo adicional con dTpa administrada desde los

11-13 años hasta los 16-18 años de edad para mantener la protección en adolescentes y también para asegurar una protección indirecta de los lactantes⁸³.

En 2006, el ACIP recomendó el uso sistemático de una dosis de dTpa entre los 11-18 años de edad (preferentemente a los 11-12 años) y la sustitución de una dosis de Td por dTpa en adultos de 19 a 64 años. Entre 2006 y 2009, la cobertura de dTpa en adolescentes de 13 a 17 años de edad pasó del 10,8% al 55,6%, mientras que la cobertura en adultos se mantuvo baja (6,6% en 2009). La razón de incidencia en adolescentes de 11-18 años, respecto a la del resto de grupos de edad, mostraba una tendencia anual de crecimiento constante en el período pre-dTpa (1990-2004; pendiente 0,22; $p < 0,001$) mientras que en el período post-dTpa (2005-2009) la tendencia fue inversa con un descenso anual constante (pendiente -0,48; $p < 0,001$), sugiriendo un impacto directo de la vacunación en adolescentes. No se observó ningún efecto indirecto de la vacunación de adolescentes en los niños menores de 1 año de edad⁵⁸.

En España, Ceuta y Melilla (desde el año 2005) y Madrid (desde 2011) incluyen, una 6ª dosis de dTpa a los 14-16 años.

Las cuestiones pendientes de esta estrategia se pueden resumir en:

- 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 Td a escala nacional fue del 72,4% en 2011).
- El desconocimiento de la duración de la protección proporcionada por la administración de una/s dosis y si podría motivar el desplazamiento de la enfermedad a mayores edades.
- 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.

7.6. Vacunación a sanitarios

La estrategia del nido incluye de alguna manera la vacunación de los sanitarios que pueden estar en contacto con el recién nacido y con el niño pequeño hospitalizado. Esta estrategia se justifica por la prevención de la enfermedad en niños pequeños¹⁶¹.

La OMS no se pronunció claramente sobre la recomendación de vacunación en sanitarios en su posicionamiento del año 2010². El CDC recomienda que aquellos trabajadores que no hayan sido vacunados con dTpa reciban una dosis de esta vacuna independientemente del tiempo transcurrido desde la vacunación con Td.

En España, el CISNS aprobó en el año 2004 el documento "Vacunación en adultos. Recomendaciones" que, en relación a la vacunación frente a la tos ferina en sanitarios, recomienda la vacunación con dTpa al personal sanitario que atienda a niños prematuros y a recién nacidos que precisen hospitalización. Además se indica que las modificaciones que se pudieran realizar de estas recomendaciones dependen de los resultados de los estudios dirigidos a conocer el papel de los adultos en la transmisión de la infección. Posteriormente, en el año 2011 la misma Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones elaboró unas

recomendaciones en cuanto a la vacunación del personal sanitario para su inclusión en el protocolo de vigilancia de tos ferina. Se recomendó la vacunación con dTpa al personal sanitario que trabaja en áreas de pediatría y obstetricia, así como la vacunación de los profesionales sanitarios que hayan tenido contacto estrecho con los casos, en el control de brotes epidémicos de tos ferina (ver apartado 4.1 Política de vacunación en España).

Se desconoce la cobertura de esta recomendación en las CCAA.

La conveniencia de vacunar a sanitarios, más allá de las recomendaciones ya propuestas por la Ponencia, debe tener en cuenta que el beneficio directo de la vacunación sobre el sanitario es pequeño por lo que sería discutible en términos éticos así como de aceptabilidad.

7.7. Conclusiones

A modo de resumen se presenta en la tabla 14 una valoración de las diferentes estrategias aplicadas para la prevención de la tos ferina en el lactante, según criterios de efectividad, factibilidad, seguridad y aceptabilidad.

Tabla 14: Esquema orientativo de estrategias y su valoración para la prevención de tos ferina en lactantes, según diversos criterios.

Estrategia	Efectividad	Factibilidad	Seguridad	Aceptabilidad
Neonatal	++*	+++	+++	++
Embarazadas	+++*	++	+++	+
Nido	+	+	+++	+
Adolescentes	-	+++	+++	++

*A confirmar en estudios venideros.

Fuente: adaptación de Conyn *et al*⁴.

- El objetivo en Salud Pública del programa de vacunación frente a tos ferina debe ser la protección del niño pequeño menor de 2-3 meses de edad.
- La pauta de vacunación actual frente a tos ferina, con primovacuna y dos dosis de recuerdo, protege directamente al niño pequeño desde la administración de la primera dosis. Es importante que el momento de administración sea el mismo día en que el niño cumple 2 meses de vida (“vacunación en tiempo”).
- Existen varios interrogantes pendientes sobre la vacunación en el recién nacido.
- Algunos países como EEUU, Reino Unido e Irlanda han recomendado la vacunación a la mujer embarazada en los años 2011 y 2012. Todavía es pronto para conocer datos sobre efectividad, seguridad y aceptabilidad de la estrategia.
- La estrategia del nido, aunque implantada en algunos países de nuestro entorno, ha mostrado problemas de aceptabilidad y no ha aportado datos significativos en cuanto a la prevención de la enfermedad en los niños pequeños.
- En los países en los que está implementada la vacunación en adolescentes no se ha comprobado impacto significativo sobre la enfermedad en los niños pequeños.

- En España se recomienda la vacunación de sanitarios en contacto con niños pequeños en riesgo desde el año 2004, aunque se desconoce la cobertura de esta recomendación.
- La Organización Mundial de la Salud no se pronuncia favorablemente acerca de las estrategias alternativas de vacunación puestas en marcha en algunos países para reducir la morbilidad por tos ferina en el lactante pequeño. Es probable que para 2014 el Grupo de Expertos para Asesoría Científica (SAGE, *Scientific Advisory Group of Experts*) de la OMS publique una revisión actualizada del documento de situación (*Position Paper*) de tos ferina.

8. Análisis económico de distintas estrategias

Autores: **Pedro Serrano Aguilar y Aurora Limia Sánchez**

8.1. Revisión de los estudios económicos disponibles

Un estudio realizado en Italia en 1999, describe la elaboración de un modelo matemático para efectuar una evaluación económica de la estrategia de vacunación universal en la infancia con Pa, teniendo en cuenta que la cobertura de vacunación en el país era inferior al 50%¹⁶². Se concluye que la cobertura de vacunación observada no es óptima desde los puntos de vista de coste-efectividad y coste-beneficio y que con costes pequeños se pueden conseguir potenciales ahorros para el sector de atención sanitario, de alrededor de unos 100 dólares americanos por niño vacunado¹⁶².

La situación en España, es diferente a la descrita en Italia, puesto que las coberturas de primovacunación en todas las CCAA superan el 95% desde el año 2000, tal y como se describe en el apartado 5.2 de este documento.

En el año 2012, en respuesta a una consulta técnica realizada desde el Servicio de Atención Primaria de Salud del Servicio Canario de Salud, con motivo de un brote de tos ferina, el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Canarias (SESCS) realizó un informe de evaluación rápido en el que, además de la efectividad de las estrategias de vacunación frente a tos ferina, se revisaron los estudios de evaluación económica disponibles y su calidad metodológica¹⁶³.

Este informe constata la disponibilidad reciente de un número creciente de evaluaciones económicas para las diferentes estrategias de vacunación frente a la tos ferina, al objeto de informar la toma de decisiones en aquellos países desarrollados en los que, aconteciendo un incremento continuado de la incidencia de tos ferina, no se disponía de la información epidemiológica y/o económica y/o de resultados (efectividad y seguridad de la vacunación) para guiar la toma de decisiones sobre posibles ampliaciones del programa de vacunaciones.

El informe de evaluación de tecnologías incluyó una revisión sistemática publicada en el año 2012 que sintetizaba la información procedente de 13 evaluaciones económicas previamente publicadas y otras tres publicadas posteriormente¹⁶⁴. Además, se revisó un estudio publicado en 2006 no incluido en la revisión mencionada¹⁶⁵ y un resumen de congreso de 2011 no publicada¹⁶⁶. En el informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) de Canarias se evalúa la calidad metodológica de todos los estudios primarios. Se observa que todos estos estudios son de calidad media, con diferencias muy notables en la elección de los modelos desarrollados¹⁶³. Las estrategias evaluadas con mayor frecuencia fueron, en orden descendente dosis de recuerdo en la adolescencia, una dosis de recuerdo aislada en la edad adulta, dosis de recuerdo periódicas cada 10 años en adultos y la estrategia de nido (*cocooning*). Mientras que todos los estudios que evalúan la administración de una dosis de recuerdo en la adolescencia sugieren que es coste-efectiva en comparación con la ausencia de administración de vacunación, las conclusiones que se obtienen en los estudios realizados sobre las otras estrategias de vacunación son inconsistentes debido a la obtención de diferentes resultados y a diferencias observadas en la definición de las estrategias y en la elección de las estrategias a comparar¹⁶³.

Se resalta en este informe la dificultad de comparar las diferentes estrategias en función de los resultados obtenidos en los estudios de coste-efectividad y se expone una lista de limitaciones metodológicas que dificultan esta comparación, como son 1) heterogeneidad en la definición de las estrategias de vacunación; 2) ausencia de información relevante,

suposiciones consideradas y costes diferentes en distintos países; 3) problemas con la elección de las comparaciones; 4) elección del tipo de modelo de evaluación económica; 5) elección de la duración del horizonte temporal; 6) análisis de sensibilidad realizados; y 7) falta de inclusión de información sobre inmunidad pasiva¹⁶³.

Por lo tanto, existen importantes limitaciones para extraer conclusiones sobre coste-efectividad de las diferentes estrategias frente a tos ferina a partir de los análisis económicos disponibles en la literatura científica. En cualquier caso los resultados obtenidos por cada una de las evaluaciones económicas incluidas en este informe no son aplicables directamente en España; requiriéndose la adaptación de los modelos más robustos a la incidencia, grados de cobertura, utilización de recursos y costes propios de España.

8.2. Impacto presupuestario de las estrategias de vacunación en España

Suponiendo un precio unitario de la vacuna dTpa igual a 7,85€ (precio sin IVA máximo en Acuerdo Marco del año 2012), se podría hacer un cálculo sencillo para tener una idea aproximada del impacto presupuestario de compra de vacunas que supondría la implantación de cada una de las estrategias.

- Vacunación en embarazadas

Suponiendo el nacimiento de aproximadamente 450.000 niños anuales (aproximación realizada tras consultar la proyección por el INE para el quinquenio 2013-2017) y considerando un escenario en el que hubiera que vacunar a todas las embarazadas, habría que contar con un coste total de **3.532.500 €**.

En un escenario en el que se alcanzara vacunar al 50-60% de las embarazadas el coste de adquisición de vacunas sería de **1.766.250 - 2.119.500 €**.

- Estrategia del nido o cocooning

Suponiendo un escenario en el que hubiera que vacunar a los cuatro abuelos y los padres de cada niño, los costes para el primer año ascenderían a **21.195.000 €**.

Considerando un escenario más real en el que se alcanzara un 30% de cobertura, el coste de adquisición de vacunas estaría en torno a **6.358.500 €**.

- Vacunación en adolescentes

Teniendo en cuenta que la vacuna Td ya se está administrando en adolescentes se podría descontar el coste de esta vacuna (precio en Acuerdo Marco de 4,41 € por dosis) del total que supondría administrar la vacunación Tdpa.

Suponiendo una población diana de adolescentes de 14 años de edad anuales de 445.000 (aproximación realizada tras consultar la proyección por el INE para el quinquenio 2013-2017) y un escenario con una cobertura de un 72% (cobertura de 2011 para Td), el coste añadido de adquisición de vacunas dTpa en vez de Td sería de **1.102.176 €**.

9. Conclusiones

1. Al igual que ocurre en países de nuestro entorno^{167,168}, se está observando un incremento en la incidencia de tos ferina en España que afecta especialmente a niños menores de un año, sobre todo en lactantes menores de dos meses que todavía no han recibido la vacuna, a adolescentes y a adultos mayores de 15 años.
2. La cobertura de primovacunación frente a tos ferina en España es muy elevada, por encima del 95% desde el año 2000. La vacunación de refuerzo presenta una cobertura un poco más baja, situándose por debajo del 95% desde el año 2009.
3. A pesar de estas altas coberturas continúa circulando *B. pertussis* en la población con un patrón cíclico de presentación en ondas epidémicas cada 3-5 años.
4. El programa de vacunación en España, con primovacunación con tres dosis y dos dosis de recuerdo en niños menores de 6 años, es probablemente el esquema que ofrece mayor protección a los niños pequeños frente a la tos ferina. La vacunación en el lactante le protege desde la primera dosis siendo muy importante administrarla el mismo día que el niño cumple 2 meses de edad (vacunación “en tiempo”).
5. La vacunación frente a tos ferina sólo proporciona inmunidad de corta duración. Se estima una duración de la protección generada por las vacunas acelulares de 3-4 años tras la recepción. El tipo de vacuna recibida en la primovacunación puede condicionar el grado de protección y la duración de la respuesta inmune.
6. No se han observado hasta la fecha datos concluyentes sobre la disminución en la carga de enfermedad de lactantes pequeños tras implantar estrategias de vacunación en adolescentes.
7. En algunos países de nuestro entorno como EEUU, Reino Unido e Irlanda se ha implantado la vacunación en embarazadas a pesar de la falta de información sobre su efectividad, seguridad y aceptabilidad.
8. La vacunación del neonato, aun mostrando una buena respuesta inmune, plantea dudas sobre la posible interferencia con los antígenos de las series primarias de inmunización y sobre el tipo de vacuna antitosferinosa a utilizar.
9. La vacunación de familiares y cuidadores de recién nacidos y lactantes pequeños (vacunación del nido o *cocooning*) ha mostrado problemas de aceptabilidad en los países de nuestro entorno que la han implementado y no ha conseguido resultados significativos en cuanto a la prevención de la enfermedad en niños pequeños.
10. En España se recomienda la vacunación en sanitarios en contacto con niños pequeños a riesgo desde el año 2004, aunque se desconoce la cobertura de esta recomendación y su impacto en el lactante.
11. Existen importantes limitaciones para extraer conclusiones sobre el coste-efectividad de las diferentes estrategias frente a tos ferina a adoptar en España a partir de los estudios disponibles.
12. Existe unanimidad en la literatura científica sobre la necesidad de disponer de nuevas vacunas que proporcionen protección a largo plazo y que eviten la transmisión bacteriana.

10. Recomendaciones

La vacunación frente a tos ferina, junto con otras medidas de control, han conseguido un descenso de la incidencia de esta enfermedad en España. Como queda patente en el presente documento, las vacunas disponibles en este momento presentan limitaciones para controlar la circulación de *B. pertussis* en la población, por lo que a pesar de tener altas coberturas de vacunación se mantiene el patrón cíclico con ondas epidémicas cada 3-5 años.

Por esta razón, además de mitigar el efecto de la enfermedad en la población, los esfuerzos del programa de vacunación deben tener como **objetivo prioritario** la reducción de la carga de enfermedad en el lactante, es decir, la **prevención de las hospitalizaciones y los fallecimientos en niños menores de 3 meses de edad**. En este sentido, este Grupo de Trabajo *ad hoc* de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones establece las siguientes recomendaciones:

1. Mantener, en tanto en cuanto no se disponga de mayor información sobre pautas alternativas, la utilización de los actuales preparados vacunales y el esquema de inmunización oficial, aprobado por el CISNS:

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Primovacunación con DTPa, a los 2, 4 y 6 meses de edad - Primera dosis de recuerdo con DTPa, a los 18 meses de edad - Segunda dosis de recuerdo con dTpa, a los 6 años de edad |
|--|

Ante la aparición de información relevante, se recomienda la evaluación del esquema de primovacunación en una revisión conjunta de todo el calendario de vacunación.

2. Mantener, y en su caso mejorar, las actuales coberturas de vacunación tanto de primovacunación como de las dosis de recuerdo. Hay evidencia de que un retraso en la administración de cada dosis tiene repercusiones importantes en la incidencia de la enfermedad, por lo que es importante la administración de las vacunas “en tiempo”, es decir, el mismo día que el lactante cumple la edad en la que se recomienda su administración: 2, 4 y 6 meses de edad.
3. Si la situación epidemiológica en cuanto a hospitalizaciones y fallecimientos en el primer trimestre de la vida así lo aconsejara, la autoridad sanitaria deberá valorar una o varias de las estrategias complementarias de vacunación (vacunación de la embarazada y de los contactos domiciliarios, preferiblemente antes del nacimiento del niño).
4. Teniendo en cuenta las dificultades para el control de la tos ferina con las vacunas actualmente disponibles, se solicitará a la Ponencia de Vigilancia:
 - Una revisión de la estrategia de vigilancia para reforzar la detección de casos graves (hospitalizados y fallecidos) menores de tres meses de edad.
 - Revisión del diagnóstico de la enfermedad de los casos graves, procurando obtener aislados para realizar genotipado de algunas cepas responsables de brotes/epidemias y ser capaces de detectar la posible aparición de nuevos clones de *Bordetella*.

11. Anexo

11.1. ANEXO: Enlace a las webs de los calendarios de vacunación de diferentes países.

País	Enlaces al calendario de vacunación de diferentes países	Fecha de actualización de calendario	Comentarios o cambios históricos vacunas antitosferinosas
Austria	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/austria.html	14/Enero/2008	
Bélgica	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/belgium.html	30/Mayo/2011	2008: El Consejo Superior de Salud recomendó una dosis de recuerdo con la vacuna trivalente dTpa a los 14-16 años. Esta vacuna se integró en el calendario de vacunación en 2009.
Bulgaria	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/bulgaria.html	01/Noviembre/2010	2010: Vacunación de rutina con cuatro dosis de DTPa-VPI-Hib a los 2, 3, 4, 16 meses de edad. Una dosis de DTPa-VPI a los 6 años de edad (no antes de un año después de la tercera dosis).
Croacia	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/croatia.html	1/Mayo/2008	2002: La primera dosis de DTP cambia de DTPw a DTPa. 2008: Abril. Cambio universal del calendario que incluía DTWP y OPV a DTPa y VPI.
Chipre	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/cyprus.html	10 /Marzo/ 2009	
República Checa	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/czechrepublic.html	27/Octubre/2010	1ª Dosis de la vacuna hexavalente DTPa-Hib-HepB-VPI a las 13 semanas. 2ª Dosis de la vacuna hexavalente DTaP-Hib-HepB-VPI al menos un mes después de la primera dosis en el primer año de edad. 3ª Dosis de la vacuna hexavalente DTPa-Hib-HepB-VPI al menos un mes después de la segunda dosis en el primer año de vida. 4ª Dosis de la vacuna hexavalente DTPa-Hib-HepB-VPI 6 meses después de la tercera dosis y a final de los 18 meses de edad. Dosis de recuerdo a los 5 años de edad Cambios históricos 2007: la vacuna acelular (Pa) reemplazó a la vacuna de célula entera (wP) en el primer año de vida.

Dinamarca	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/denmark.html	10/Marzo/2009	DTPa-VPI-Hib en una sola inyección (3-5-12 meses) dTPa-VPI se da en una sola inyección (a los 5 años)
Estonia	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/estonia.html	1/Abril/2009	2008: En el sector público de wP a Pa.
Finlandia	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/finlandia.html	6/Enero/2011	DTPa-VPI-Hib como vacuna pentavalente. DTPa-VPI se administra como una sola vacuna tetravalente dTpa (14-15 años)
Francia	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/francia.html	3/Diciembre/2010	Pa se recomienda a ciertas categorías de profesionales de la salud y a adultos que pueden convertirse en padres en los siguientes meses o años. Se recomienda dosis de recuerdo a los 16-18 años de edad, y después cada 10 años, junto con VPI, bien como dT-Polio o como dTPa-Polio como dosis de recuerdo a los 26-28 años de edad para los que no han recibido una dosis de recuerdo en los 10 años previos.
Alemania	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/germany.html	19/Octubre/2010	Se recomienda una dosis pa después de 18 años (como dtpa).
Grecia	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/greece.html	10/Abril/2007	
Hungría	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/hungary.html	8/Octubre/2010	Se administra como vacuna combinada DTPa- VPI- Hib y a los 6 años DTPa-VPI Cambios históricos 2006: Se introdujo la vacuna combinada contra difteria, tétanos, tos ferina, polio y Hib, en el calendario de vacunación nacional reemplazando a las formas previas de vacunación para difteria, tétanos, vacuna frente a tos ferina de células enteras, Hib, y vacunas de polio oral. 2009: Se introduce la vacuna dTpa reemplaza a la vacunación previa con dT.
Islandia	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/iceland.html	29/Septiembre/2010	DTPa-VPI-Hib como pentavalente dTpa

			14 años dTpa-VPI Historia 2010 (Marzo): La dosis de recuerdo recomendada dTPa cambió de los 5 a los 4 años
Irlanda	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/ireland.html	22/Noviembre/2010	DTPa-Hib-VPI-HepB como vacuna combinada. Cambios históricos 2001: Se introdujo en el calendario de vacunación nacional DTPa-Hib-VPI (vacuna pentavalente). 2008: Desde 1 st Septiembre: Se reemplaza la vacuna pentavalente (DTPa-Hib-VPI) por una hexavalente que incluye la vacuna frente a hepatitis B Cambios planificados dTpa reemplazara aTd
Italia	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/italy.html	21/Octubre/2008	Recomendada a nivel nacional solo para adolescentes susceptibles
Letonia	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/latvia.html	12/Enero/2011	Cambio Histórico 2004 - 2006: se introdujo vacuna acelular frente a tos ferina. 2005: En febrero Pa reemplazo a wP en todo el país. 2010: La 5ª dosis de Pa a los 7 años de edad se introdujo en el calendario de vacunación a los 7 años de edad en enero de 2010. 2010: se administra como vacuna combinada DTPa-VPI desde primeros de 2010
Lituania	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/lithuania.html	3/Enero/ 2008	
Luxemburgo	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/luxembourg.html	1/ Abril/ 2008	Desde 1 de abril de 2008 usan la hexavalente (2,3,12). 4 meses pentavalente 5-6 años DTPa. 15-16 años dTpa y VPI se recomienda cada 10 años desde los 16. Comentario adicional dTpa y VPI se recomienda cada 10 años después de la vacunación infantil.

Malta	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/malta.html	27/Septiembre/2010	DTPa- VPI-Hib se administra como vacuna combinada Solo en el sector privado se administra como vacuna combinada hexavalente DTPa-VPI-Hib-HepB. Cambios históricos 2008: Vacunas que se administraban por separado DTWP y Hib, en el sector público se cambió como vacuna combinada DTWP-Hib. 2010 (Septiembre): Se introdujo la vacuna combinada DTPa-VPI-Hib en el calendario de vacunación infantil. Esto reemplazó a preparados previos de vacunas frente a tosferina de células enteras y polio oral.
Países Bajos	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/netherlands.html	16/Diciembre/2006	16 Diciembre 2006 DTPa, VPI y Hib se administra como vacuna combinada. DTPa –VPI se administra como vacuna combinada. 2003 (Marzo): Hib se añadió a DTPw y VPI en una vacuna combinada a los 11 meses. 2005 (Enero): La vacuna acelular frente a tosferina reemplazó a la de células enteras a los 2,3,4 y 11 meses.
Noruega	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/norway.html	14/Junio/2010	A los 7 años. Para niños nacidos en 1998 o más tarde. Efectivo desde enero de 2006. Cambios históricos 2006: DTPa a los 7-8 se añadió al programa de vacunación desde enero de 2006.
Polonia	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/poland.html	22/Abril /2007	DTwP: 1ª Dosis recomendada de la 6ª a la 8ª semana. 2ª Dosis recomendada 6-8 semanas después de la última dosis de vacuna. 3ª Dosis recomendada 6-8 semanas después de la última dosis. DTPa 6 años solo para niños no inmunizados previamente
Portugal	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/portugal.html	26/Marzo/2009	DTPa VPI y Hib se administran en una inyección.
Rumania	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/romania.html	22/Octubre/ 2010	DTPa vacuna pentavalente Histórico 2008: Desde octubre de 2008, DTPa reemplazó a DTWP y VPI reemplazó a OPV. DTPa y VPI como vacuna combinada cuadrivalente a los 2, 4 y 6 meses. DTPa se recomendó a los 4 años reemplazando a DTWP que se administraba a los 30-35 meses.

			2010: Desde enero de 2010, DTPa-VPI fue reemplazada por la vacuna pentavalente DTPa-VPI-HibV.
Eslovaquia	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/slovakia.html	29/julio/2011	DTPa-VPI-Hib-HepB (vacuna hexavalente) DTPa-VPI (5 años) Histórico 2010: Julio. La revacunación a los 12 años con la vacuna tetravalente dTpa-VPI reemplazó a la trivalente dT-VPI.
Eslovenia	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/slovenia.html	16/Agosto/ 2011	DTPa-Hib-VPI 3,4-5,6 dTpa 8 años Historia 1959 Se introdujo en el calendario 3 dosis en el primer año de vida de la vacuna de células enteras frente a Pertussis en el primer año de vida en una vacuna combinada junto con difteria tétanos. 1961Se añadió la primera dosis de recuerdo de vacuna combinada en el segundo año de vida. 1969 Se introdujo una segunda dosis de recuerdo de vacuna combinada que se retiró unos años más tarde. 1999 La vacuna acelular frente a la tos ferina reemplazó a la de células enteras. 2009 Se introdujo una dosis de recuerdo a los 8 años con la vacuna combinada dTpa
Suecia	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/sweden.html	20/Abril/2010	DTPa, VPI y Hib se administran en una sola vacuna pentavalente. Se recomendó a niños nacidos en el 2002 y más tarde se recomendó a niños nacidos antes del 2002. Cambios históricos 1996: Pa se introdujo, cuando DTPa reemplazó a DT a los 3-5-12 meses. En el mismo año, HepB se incluyó en el programa de vacunación a niños en grupos de alto riesgo. 2007: Se revisó el calendario incluyendo una dosis de recuerdo de DTPa a la entrada en el colegio y una dosis con dTpa al salir del colegio. El nuevo calendario comienza con los niños nacidos en el 2002. Se realizó una captación de los niños nacidos en 1995-2001recibiendo una única dosis de DTPa en lugar de DT a los 10 años.
Suiza	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/switzerland.html	16/Junio/2008	DTPa, VPI y Hib normalmente se administra en una sola vacuna combinada pentavalente. DTPa de 4 a 7 años

Turquía	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/turkey.html	22/Octubre/2010	Cambios historicos 2008: Se introdujo en el calendario DTPa-VPI-Hib. 2010: Se introdujo e en el calendario DTPa-VPI a los 6 años de edad.
Reino Unido	http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/unitedkingdom.html	11/Febrero/2011	DTPa, VPI y Hib se introdujo como vacuna combinada a los 3 años cuatro meses – a los 5 años DTPa (o dTpa) y VPI se administran como una vacuna combinada.
Estados Unidos de América EEUU	http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/global_summary/ScheduleResult.cfm	4/Octubre/2012	DTPa o cualquier otra vacuna combinada 2,4,6, 15-18 meses dTpa 11-12 años
Australia	http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/global_summary/ScheduleResult.cfm	4/Octubre/2012	Utilizan diferentes vacunas dependiendo de la parte del país DTPa 2,4,6 meses; 4 años DTPa-HepB-VPI 2,4,6; 4 años DTPa-Hib-HepB-VPI 2,4,6 meses dTpa 15-17 años
Canadá	http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/global_summary/ScheduleResult.cfm	4/Octubre/2012	DTPa-Hib-VPI 2,4,6,18 meses DTPa-VPI 4-6 años dTpa 14-16 años

12. Bibliografía

- ¹ Rodgers L, Martin SW, Cohn A, Budd J, Marcon M, Terranella A, et al. Epidemiologic and laboratory features of a large outbreak of pertussis-like illnesses associated with cocirculating *Bordetella holmesii* and *Bordetella pertussis*—Ohio, 2010–2011. *Clin Infect Dis* 2013;56(3):322-331.
- ² World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO Position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2010;85:385-400.
- ³ Mattoo S, Cherry J. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:326-382.
- ⁴ Conyn M, van der Maas N, Mooi F. Control of whooping cough in the Netherlands. National Institute for Public Health and the Environment. RIVM letter report 215121002/2012.
- ⁵ Guiso N. *Bordetella pertussis* and pertussis vaccines. *Clin Infect Dis* 2009;49:1565-1569.
- ⁶ Cherry J. Epidemic pertussis in 2012 – the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Eng J Med* 2012;367:785-787.
- ⁷ Mooi F, van Loo L, van Gent M, He Q, Bart M, Heuvelman K et al. *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1206-1213.
- ⁸ Mooi F. *Bordetella pertussis* and vaccination: the persistence of a genetically monomorphic pathogen. *Infect Genet Evol* 2010;10:36-49.
- ⁹ Octavia S, Sintchenko V, Gilbert G, Lawrence A, Keil A, Hogg J 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;205:1220-1224.
- ¹⁰ Pérez F, Vega F, Pérez J, López L, Nájera R. Campaña piloto de vacunación por vía oral antipoliomielítica. *Rev San Hig Pub* 1964;38:443-501.
- ¹¹ Pachón del Amo, I. "Historia de los calendarios vacunales en España" Conferencia inaugural de las II Jornadas Científicas sobre Actualización en Vacunas. 2003. Libro de actas 15-21.
- ¹² Nájera E, Yacer A, Valenciano L, Salmerón F, Martínez Navarro F, Mezquita M, Pérez Gallardo F, Análisis epidemiológico de la situación actual de la poliomielitis en España. *Rev San Hig Pub* 1975;49:1189-1284.
- ¹³ Ley 14/1986 de 25 de Abril General de Sanidad. Boletín Oficial del Estado nº 102 de 29 de Abril: 15207-15224
- ¹⁴ Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2004. Disponible en <http://www.mspsi.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf> [consultado el 16 de diciembre de 2012].
- ¹⁵ Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario de Vacunas recomendado 2006. Aprobado por el Consejo Interterritorial el 29 de Marzo de 2006, acuerdo nº 579. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/579.pdf> [consultado el 10 de enero de 2013].
- ¹⁶ Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación de niños en los que no está indicada la vacuna frente a tos ferina. 3 de abril de 2009. Disponible en : www.mspsi.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/docs/recomenTd2009.pdf [consultado el 16 de diciembre de 2012].
- ¹⁷ Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Vacunación de difteria y tétanos Actualización. Actualización 2009. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2009. Disponible en: www.mspsi.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2009.pdf [consultado el 16 de diciembre de 2012].
- ¹⁸ Comunidad de Madrid. Calendario de vacunación infantil. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142597677228&language=es&pageid=1159289987028&pagename=PortalSalud%2FPTSA_Generico_FA%2FPTSA_pintarGenerico&vest=1159289987028 [consultado el 10 de enero de 2013].
- ¹⁹ Meyer C, Habermehl P, Knuf M, Hoet B, Wolter J, Zepp F. Immunogenicity and reactogenicity of acellular pertussis vaccines in children. Standard pediatric versus a reduced-antigencontent formulation. *Human Vaccines* 2008;4:203-209.

- ²⁰ Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario de Vacunaciones Sistemáticas Recomendado (2012). 29 de febrero de 2012. Disponible en: http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/calendario_vacunas2012.pdf [consultado el 16 de diciembre de 2012].
- ²¹ Coberturas de vacunación en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm> [consultado el 16 de diciembre de 2012].
- ²² Euvac.net. Pertussis vaccination overview in European countries. Disponible en: <http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/pertussis.html> [consultado el 16 de diciembre de 2012].
- ²³ WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System. Immunization schedules by antigen, selection centre. WHO, Last update: 4-Oct-2012 (data as of 2-Oct-2012). Disponible en: http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/ScheduleSelect.cfm [consultado el 16 de diciembre de 2012].
- ²⁴ REAL DECRETO 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/1996/01/24/pdfs/A02153-02158.pdf> [consultado el 8 de enero de 2013].
- ²⁵ Fine P, Clarkson J. Reflections on the efficacy of pertussis vaccines. *Rev Infect Dis* 1987;9:866-883.
- ²⁶ Rohani P, Earn D, Grenfell B. Impact of immunization on pertussis transmission in England and Wales. *The Lancet* 2000;355:285-286.
- ²⁷ Gay N, Miller E. Pertussis transmission in England and Wales. *The Lancet* 2000;355:1553.
- ²⁸ Préziosi M, Halloran E. Effects of pertussis vaccination on transmission: vaccine efficacy for infectiousness. *Vaccine* 2003;21:1853-1861.
- ²⁹ Taranger J, Trollfors B, Bergfors E, Knutsson N, Sundh V, Lagergard T et al. Mass vaccination of children with pertussis toxoid-decreased incidence in both vaccinated and nonvaccinated persons. *Clin Infect Dis* 2001;33:1004-1009.
- ³⁰ Public Health Laboratory. Whooping cough vaccines used in the United Kingdom before 1968: preliminary report. *Br Med J* 1969;4:329-333.
- ³¹ Plotkin S, Cadoz M. The acellular pertussis vaccine trials: an interpretation. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:508-517.
- ³² Weiss A, Patton A, Millen S, Chang S, Ward J, Bernstein D. Acellular pertussis vaccines and complement killing of *Bordetella pertussis*. *Infect Immunol* 2004;72:7346-7351.
- ³³ Cherry J. The epidemiology of pertussis: a comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of *Bordetella pertussis* infection. *Pediatr Infect Dis J* 2005;115:1422-1427.
- ³⁴ Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Fry N, George R, Harrison T et al. Accelerating control of pertussis in England and Wales. *Emerg Infect Dis* 2012;18:38-47.
- ³⁵ Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003;21:2003-2014.
- ³⁶ Torvaldsen S, Simpson J, McIntyre P. Effectiveness of pertussis vaccination in New South Wales, Australia, 1998-1998. *Eur J Epidemiol* 2002;18:63-69.
- ³⁷ Onorato I, Wassilak S, Meade B. Efficacy of whole-cell pertussis vaccine in preschool children in the United States. *JAMA* 1992;267:2745-2749.
- ³⁸ Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi A, Anemona A et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Eng J Med* 1996;334:341-348.
- ³⁹ Olin P, Rasmussen F, Gustafson L, Hallander H, Heijbel H. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. *Lancet* 1997;350:1569-1577.
- ⁴⁰ Zhang L, Prietsch S, Axelsson I, Halperin S. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Sys Rev* 2011 Jan 19;(1): CD001478.

- ⁴¹ Hviid A, Stellfeld M, Andersen P, Wohlfahrt J, Melbye M. Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark. *Vaccine* 2004;22:3530-3534.
- ⁴² Carlsson R, Trollfors B. Control of pertussis – lessons learnt from a 10-year surveillance program in Sweden. *Vaccine* 2009;27:5709-5718.
- ⁴³ Christiansen A, Andersen P. Whooping cough 2002-2003. *EPI-NEWS* 2004;34.
- ⁴⁴ Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *Br Med J* 1988;296:612-614.
- ⁴⁵ Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi A, Stefanelli P, Anemona A, Ciofi degli Atti M. Sustained efficacy during the first six years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics* 2001;108:E81.
- ⁴⁶ Gustaffson 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 indicated the need for a booster dose at 5 to 7 years of age. *Pediatrics* 2006;118:978-984.
- ⁴⁷ Crowcroft N, Pebody R. Recent developments in pertussis. *The Lancet* 2006;367:1926-1936.
- ⁴⁸ Wendelboe A, Van Rie A, Salmaso S, Englund J. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:S58-S61.
- ⁴⁹ Barkoff A, Gröndahl K, Hannuksela J, Mertsola J, Kallonen T, He Q. Differences in avidity of IgG antibodies to pertussis toxin after acellular pertussis booster vaccination and natural infection. *Vaccine* 2012;30:6897-6902.
- ⁵⁰ Prelog M, Almanzar G, Rieber N, Ottensmeier B, Zlomy M, Liese J. Differences of IgG antibody avidity after an acellular pertussis (aP) booster in adolescents after a whole cell (wCP) or aP primary vaccination. *Vaccine* 2013;31:387-393.
- ⁵¹ Sin M, Zenke R, Rönckendorf R, Littmann M, Jorgensen P, Hellebrand W. Pertussis outbreak in primary and secondary schools in Ludwigslust, Germany demonstrating the role of waning immunity. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:272-244.
- ⁵² Rank C, Quinn H, McIntyre P. Pertussis vaccine effectiveness after mass immunization of high school students in Australia. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:152-153.
- ⁵³ Quinn H, McIntyre P. The impact of adolescent pertussis immunization, 2004-2009: lessons from Australia. *Bull World Health Organ* 2011;89:666-674.
- ⁵⁴ Wei S, Tatti K, Cushing K, Rosen J, Brown K, Cassidy P et al. Effectiveness of adolescent and adult tetanus, reduced-dose diphtheria, and acellular pertussis vaccine against pertussis. *Clin Infect Dis* 2010;51:315-321.
- ⁵⁵ Witt M, Katz P, Witt D. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a north american outbreak. *Clin Infect Dis* 2012;54:1730-1735.
- ⁵⁶ Misegades L, Martin S, Messonnier N, Clark T. Estimating the effectiveness of acellular pertussis vaccines. *Clin Infect Dis* 2012;55:1432-1433.
- ⁵⁷ Misegades L, Winter K, Harriman K, Talarico J, Messonnier N, Clark T et al. Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. *JAMA* 2012;308:2126-2132.
- ⁵⁸ Skoff T, Cohn A, Clark T, Messonnier N, Martin S. Early impact of the US Tdap vaccination program on pertussis trends. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:344-349.
- ⁵⁹ Versteegh F, Edwards K. How to fight whooping cough? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:389-391.
- ⁶⁰ Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels Ph, Auranen K, Mikolajczyk R et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med* 2008;5:e74.
- ⁶¹ Rohani P, Zhong X, King A. Contact network structure explains the changing epidemiology of pertussis. *Science* 2010;330:982-985.
- ⁶² Lavine J, Bjornstad O, Freiesleben de Blasio B, Storsaeter J. Short-lived immunity against pertussis, age-specific routes of transmission, and the utility of a teenage booster vaccine. *Vaccine* 2012;30:544-551.
- ⁶³ 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. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2011;29:564-567.

- ⁶⁴ Centers for Disease Control. Pertussis epidemic – Washington, 2012. *MMWR* 2012;61:517-523.
- ⁶⁵ Klein N, Bartlett J, Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Eng J Med* 2012;367:1012-1019.
- ⁶⁶ Sheridan S, Ware R, Grimwood K, Lambert S. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection. *JAMA* 2012;308:454-456.
- ⁶⁷ Vickers D, Ross A, Mainar-Jaime R, Neudorf C, Shah S. Whole-cell and acellular pertussis vaccination programs and rates of pertussis among infants and young children. *CMAJ* 2006;175:1213-1217.
- ⁶⁸ Witt M, Katz P, Witt D. Inferior protection from clinical pertussis among persons receiving solely acellular pertussis vaccine, contrasted with those receiving one or more doses of whole-cell pertussis vaccine as part of their primary vaccine series. Infectious Disease Society of America. ID Week 2012. October 17-21. San Diego, Ca.
- ⁶⁹ Clark T, Messonnier N, Hadler S. Pertussis control: time for something new? *Trends Microbiol* 2012;20:211-213.
- ⁷⁰ Mascart F, Hainaut M, Peltier A, Verscheure V, Levy J, Loch C. Modulation of the infant immune responses by the first pertussis vaccine administrations. *Vaccine* 2007;25:391-398.
- ⁷¹ Rowe J, Macaubas C, Monger T, Holt B, Harvey J, Poolman J. Antigen-specific responses to diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in human infants are initially Th2 polarized. *Infect Immunol* 2000;68:3873-3877.
- ⁷² Loch C, Mielcarek N. New pertussis vaccination approaches: en route to protect newborns? *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012;66:1-13.
- ⁷³ Shapiro E. Acellular vaccines and resurgence of pertussis. *JAMA* 2012;308:2149-2150.
- ⁷⁴ Cherry J, Harriman K. Why do vaccine-preventable disease outbreaks occur in the United States. *ID Special Edition* 2012;15. Disponible en: http://www.idse.net/download/VPD_IDSE12_WM.pdf [consultado el 21 de diciembre de 2012]
- ⁷⁵ Ward J, Cherry J, Chang S, Partridge S, Lee H, Treanor J et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Eng J Med* 2005;353:1555-1563.
- ⁷⁶ Blatter M, Friedland L, Weston W, Li P, Howe B. Immunogenicity and safety of a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and three-component acellular pertussis vaccine in adults 19-64 years of age. *Vaccine* 2009;27:765-772.
- ⁷⁷ Weston W, Messier M, Friedland L, Wu X, Howe B. Persistence of antibodies 3 years after booster vaccination of adults with combined acellular pertussis, diphtheria and tetanus toxoids vaccine. *Vaccine* 2011;29:8483-8486.
- ⁷⁸ McIntyre P, Burgess M, Egan A, Schuerman L, Hoet B. Booster vaccination of adults with reduced-antigen-content diphtheria, tetanus and pertussis vaccine: immunogenicity 5 years post-vaccination. *Vaccine* 2009;27:1062-1066.
- ⁷⁹ Mertsola J, Van Der Meeren O, He Q, Linko-Parvinen A, Ramakrishnan G, Mannermaa L et al. Decennial administration of a reduced antigen content diphtheria and tetanus toxoids and acellular vaccine pertussis vaccine in young adults. *Clin Infect Dis* 2010;51:656-662.
- ⁸⁰ Halperin S, Scheifele D, De Serres G, Noya F, Meekison W, Zickler P et al. Immune responses in adults to revaccination with a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine 10 years after a previous dose. *Vaccine* 2012;30:974-982.
- ⁸¹ Booy R, Van Der Meeren O, Ng S, Celzo F, Ramakrishnan G, Jacquet J. A decennial booster dose of reduced antigen content diphtheria, tetanus, acellular pertussis vaccine (*Boostrix*) is immunogenic and well tolerated in adults. *Vaccine* 2011;29:45-50.
- ⁸² Castagnini L, Healy M, Rench M, Wootton S, Muñoz F, Baker C. Impact of maternal postpartum tetanus and diphtheria toxoids and acellular pertussis immunization on infant pertussis infection. *Clin Infect Dis* 2012;54:78-84.
- ⁸³ Granstrom M, Molnar Z, Navarro-Alonso J, Popa M, Weil-Olivier C, Lopalco P. ECDC guidance. Scientific Panel on childhood immunisation schedule: diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccination. European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm. 2009. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0911_GUI_Scientific_Panel_on_Childhood_Immunisation_DTP.pdf [consultado el 10 de enero de 2013].
- ⁸⁴ Healy M, Rench M, Edwards K, Baker C. Pertussis serostatus among neonates born to Hispanic mothers. *Clin Infect Dis* 2006;42:1439-1442.

- ⁸⁵ Di Sant'Agnes P. Simultaneous immunization of newborn infants against diphtheria, tetanus, and pertussis. *Am J Public Health* 1950;40:674-680.
- ⁸⁶ Provenzano R, Wetterlow L, Sullivan C. Immunization and antibody response in the newborn infant. I. Pertussis inoculation within twenty-four hours of life. *N Eng J Med* 1965;273:959-965.
- ⁸⁷ Adams J, Kimball A, Adams F. Early immunization against pertussis. *Am J Dis Child* 1947;74:10-18.
- ⁸⁸ Miller J, Faber H, Ryan M, Silverberg R, Lew E. Immunization against pertussis during the first four months of life. *Pediatrics* 1949;4:468-478.
- ⁸⁹ Shakib J, Ralston S, Raissy H, Stoddard G, Edwards K, Byington C. Pertussis antibodies in postpartum women and their newborns. *J Perinatol* 2010;30:93-97.
- ⁹⁰ Edwards K. Pertussis: an important target for maternal immunization. *Vaccine* 2003;21:3483-3486.
- ⁹¹ Van Savage J, Decker M, Edwards K, Sell S, Karzon D. Natural history of pertussis in the infant and effect on vaccine response. *J Infect Dis* 1990;161:487-492.
- ⁹² van der Berg J, Westerbeek E, Berbers G, van Gageldonk P, van der Klis F, van Elburg R. Transplacental transport of IgG antibodies specific for pertussis, diphtheria, tetanus, *Haemophilus influenzae* type b, and *Neisseria meningitidis* serogroup C is lower in preterm compared with term infants. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:801-805.
- ⁹³ Cohen P, Scadron S. The effects of active immunization of the mother upon the offspring. *J Pediatr* 1946;29:609-619.
- ⁹⁴ Kendrick P, Thompson M, Elderling G. Immunity response of mothers and babies to injections of pertussis vaccine during pregnancy. *Am J Dis Child* 1945;70:25-28.
- ⁹⁵ Cohen P, Scadron S. Prenatal multiple immunization. *J Pediatr* 1951;38:696-704.
- ⁹⁶ Gall S, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:334.e1-5.
- ⁹⁷ Leuridan E, Hens N, Peeters N, de Witte L, Van der Meeren O, Van Damme P. Effect of a prepregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:608-610.
- ⁹⁸ Healy C, Rench M, Baker C. Importance of timing of maternal TDAP immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis* 2012; 56:539-544.
- ⁹⁹ Cantey J, Chung W, Sánchez P, Siegel D. Pertussis in early infancy. Where are the holes in our cocoon? Infectious Disease Society of America. ID Week 2012. October 17-21. San Diego, Ca.
- ¹⁰⁰ Hendriks L, Schure R, Ozturk K, de Rond L, de Greef S, Sanders E et al. Different IgG-subclass distribution after whole-cell and acellular pertussis infant primary vaccinations in healthy and pertussis infected children. *Vaccine* 2011;29:6874-6880.
- ¹⁰¹ Rowe J, Yerkovich S, Richmond P, Suriyaarachchi D, Fisher E, Feddema L et al. Th2-associated local reactions to the acellular diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in 4-to 6-year-old children. *Infect Immunol* 2005;73:8130-8135.
- ¹⁰² Wood N, Siegrist C. Neonatal immunization: where do we stand? *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:190-195.
- ¹⁰³ Di Sant'Agnes P. Combined immunization against diphtheria, tetanus and pertussis in newborn infants. Relationship of age to antibody production. *Pediatrics* 1949;3:333-343.
- ¹⁰⁴ Sako W, Treuting W, Witt D, Nichamin S. Early immunization against pertussis with alum precipitated vaccine. *JAMA* 1945;127:379-384.
- ¹⁰⁵ Sauer L. The age factor in active immunization against whooping cough. *Am J Pathol* 1941;17:719-723.
- ¹⁰⁶ Belloni C, De Silvestri A, Tinelli C, Avanzini M, Marconi M, Strano F et al. Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth. *Pediatrics* 2003;111:1042-1045.
- ¹⁰⁷ Knuf M, Schmitt H, Wolter J, Schuerman L, Jacquet J, Kieninger D et al. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr* 2008;152:655-660.
- ¹⁰⁸ Knuf M, Schmitt H, Jacquet J, Collard A, Kieninger D, Meyer C et al. Booster vaccination after neonatal priming with acellular pertussis vaccine. *J Pediatr* 2010;156:675-678.

¹⁰⁹ Halasa N, O'Shea A, Shi J, LaFleur B, Edwards K. Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine. *J Pediatr* 2008;153:327-332.

¹¹⁰ Wood N, McIntyre P, Marshall H, Robertson D. Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:209-215.

¹¹¹ Siegrist C. Mechanisms by which maternal antibodies influence infant vaccine responses: review of hypotheses and definition of main determinants. *Vaccine* 2003;21:3406-3412.

¹¹² Baraff L, Leake R, Burstyn D, Payne T, Cody Ch, Manclark Ch et al. Immunologic response to early and routine DTP immunization in infants. *Pediatrics* 1984;73:37-42.

¹¹³ Englund J, Anderson E, Reed G, Decker M, Edwards K, Pichichero M et al. The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics* 1995;96:580-584.

¹¹⁴ Roduit C, Bozzotti P, Mielcarek N, Lambert P, del Giudice G, Loch C et al. Immunogenicity and protective efficacy of neonatal vaccination against *Bordetella pertussis* in a murine model : evidence for early control of pertussis. *Infect Immunol* 2002;70:3521-3528.

¹¹⁵ Tiwari T. Considerations for use of dTpa in pregnant women. ACIP Pertussis Vaccine Working Group . ACIP Meeting Minutes. February 23, 2011. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-feb11.pdf> [consultado el 10 de enero de 2013].

¹¹⁶ Liang J. Overview of Tdap use during pregnancy. Unpublished and recent data. ACIP Meeting Minutes. February 23, 2011. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-feb11.pdf> [consultado el 10 de enero de 2013].

¹¹⁷ Centers for Disease Control and Prevention. 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 <12 months – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR* 2011;60:1424-1427.

¹¹⁸ Rennels M, Deloria M, Pichichero M, Losonsky G, Englund J, Meade B et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. *Pediatrics* 2000;105:e12.

¹¹⁹ Pichichero M, Deloria M, Rennels M, Anderson E, Edwards K, Decker M et al. A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as fourth dose in 15 to 20-month-old children. *Pediatrics* 1997;100:772-788.

¹²⁰ Rennels M. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14:196-198.

¹²¹ Casey J, Pichichero M. Acellular pertussis vaccine safety and efficacy in children, adolescents and adults. *Drugs* 2005;65:1367-1389.

¹²² Miller D, Madge N, Diamond J, Wadsworth J, Ross E. Pertussis immunization and serious acute neurological illness in children. *BMJ* 1993;307:1171-1176.

¹²³ Ray P et al. Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:768-773.

¹²⁴ Brown N, Berkovic S, Scheffer I. Vaccination, seizures and "vaccine damage". *Curr Opin Neurol* 2007;20:181-187.

¹²⁵ Institute of Medicine. 2011. Adverse effects of vaccines: evidence and causality. Washington, DC: The National Academy Press.

¹²⁶ Li W, Wu T, Huang Y, Huang L. Boostrix: a reduced-dose acellular pertussis vaccine for use in adolescents and adults. *Exp Rev Vaccines* 2009;8:1317-1327.

¹²⁷ Boostrix. Package insert. Food and Drug Administration. March 2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/UCM152842.pdf> [consultado el 10 de enero de 2013].

¹²⁸ Adacel. Package insert. Food and Drug Administration. February 2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM142764.pdf> [consultado el 10 de enero de 2013].

- ¹²⁹ Weston W, Friedland L, Wu X, Howe B. Vaccination of adults 65 years of age and older with tetanus, toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (*Boostrix*): results of two randomized trials. *Vaccine* 2012;30:1721-1728.
- ¹³⁰ Moro P, Yue X, Lewis P, Haber P, Broder K. Adverse events after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine administered to adults 65 years of age and older reported to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS), 2005-2010. *Vaccine* 2011;29:9404-9408.
- ¹³¹ Talbot E, Brown K, Kirkland K, Baughman A, Halperin S, Broder K. The safety of immunizing with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) less than 2 years following previous tetanus vaccination: experience during a mass vaccination campaign of health care personnel during a respiratory illness outbreak. *Vaccine* 2010;28:8001-8007.
- ¹³² Zheteyeva Y, Moro P, Tepper N, Rasmussen S, Barash F, Revzina N et al. 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.
- ¹³³ Centers for Disease Control and Prevention. ACIP provisional updated recommendations on use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) for pregnant women. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/downloads/Tdap-pregnant-Oct-2012.pdf> [consultado el 10 de enero de 2013].
- ¹³⁴ Chief Medical Officer. Information about whooping cough vaccination programme for pregnant women. 28 September, 2012. Disponible en: <http://www.dh.gov.uk/health/2012/09/whooping-cough-information/> [consultado el 10 de enero de 2013].
- ¹³⁵ Public Health Medicine Communicable Disease Group HSE. Guidelines for the public health management of pertussis. August 2012. Disponible en: <http://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/VaccinePreventable/PertussisWhoopingCough/Guidance/File,13577,en.pdf> [consultado el 10 de enero de 2013].
- ¹³⁶ Disease Surveillance Report of HPSC, Ireland. NIAC updates guidance on pertussis (whooping cough) vaccination. *Epi-Insight* 2013;14:1.
- ¹³⁷ Nilsson L, Lepp T, von Segebaden K, et al. Pertussis vaccination in infancy lowers the incidence of pertussis disease and the rate of hospitalisation after one and two doses: analyses of 10 years of pertussis surveillance. *Vaccine* 2012; 30:3239-3247.
- ¹³⁸ Siegrist CA. Blame vaccine interference, not neonatal immunization, for suboptimal responses after neonatal diphtheria, tetanus, and acellular pertussis immunization. *J Pediatr* 2008; 153;3: 305-307.
- ¹³⁹ Hallander HO, Gustafsson L, Ljungman M, Storsaeter J. Pertussis antitoxin decay after vaccination with DTPa. Response to a first booster dose 3 1/2-6 1/2 years after the third vaccine dose. *Vaccine* 2005;23:5359-5364.
- ¹⁴⁰ Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Johnson DR, Bernstein HH. Immune responses in infants following receipt of pertussis immunization by their mothers during pregnancy. Presented at the 48th Infectious Diseases Society of America Annual Meeting, Vancouver, Canada; October 21-24, 2010.
- ¹⁴¹ Van Savage J, Decker MD, Edwards KM, Sell SH, Karzon DT. Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response. *J Infect Dis* 1990;161:487-492.
- ¹⁴² 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), 2011. *MMWR* 2011; 60:1424-1426.
- ¹⁴³ 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*, 2011; 60(41): 1424-1426. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6041.pdf> [consultado el 20 de diciembre de 2012].
- ¹⁴⁴ ACIP provisional updated recommendations on use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) for pregnant women. October 24, 2012. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/downloads/Tdap-pregnant-Oct-2012.pdf> [consultado el 20 de diciembre de 2012].

- ¹⁴⁵ Pertussis. Immunization guidelines for Ireland. Disponible en: http://www.immunisation.ie/en/Downloads/NIACGuidelines/PDFFile_15485_en.pdf [consultado el 20 de diciembre de 2012].
- ¹⁴⁶ Health Service Executive Immunisation Website. Increase in cases of Whooping Cough (pertussis). Disponible en: http://www.immunisation.ie/en/HotTopics/Text_17035_en.html [consultado el 20 de diciembre de 2012].
- ¹⁴⁷ HPA Guidelines for the Public Health Management of Pertussis Health Protection Agency. U.K. 2012 En: <http://www.hpa.or.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/WhoopingCough/ImmunisationForPregnantWomen/> [consultado el 20 de diciembre de 2012].
- ¹⁴⁸ Liang J. Considerations for recommendation on Tdap for every pregnancy. ACIP Minutes Meeting, October 2012. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-oct-2012/03-pertussis-Liang.pdf> [consultado el 20 de diciembre de 2012].
- ¹⁴⁹ Department of Health. Immunisation. Pertussis vaccine uptake in pregnant women October 2012. Disponible en: <http://immunisation.dh.gov.uk/pertus-vac-up-preg-women-oct12/> [consultado el 20 de diciembre de 2012].
- ¹⁵⁰ Informe final de la XIX Reunión del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la Organización Panamericana de la Salud, realizada de julio del 2011 en Buenos Aires, Argentina. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1862&Itemid=358&lang=es [consultado el 20 de diciembre de 2012].
- ¹⁵¹ Informe final de la XX Reunión del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la Organización Panamericana de la Salud, realizada de octubre del 2012 en Washington, DC, EUA. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1862&Itemid=358&lang=es [consultado el 20 de diciembre de 2012].
- ¹⁵² Libster R, Edwards KM. Re-emergence of pertussis: what are the solutions?. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11: 1331–1346.
- ¹⁵³ Van Rie A, Hethcote HW. Adolescent and adult pertussis vaccination: computer simulations of five new strategies. *Vaccine* 2004;22:3154–3165.
- ¹⁵⁴ Broder KR, Cortese MM, Iskander JK *et al.*; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55:RR-3.
- ¹⁵⁵ National Health and Medical Research Council. Canberra: Australian Government. The Australian Immunisation Handbook. Ninth edition. National Health and Medical Research Council, Canberra, Australia (2008). Disponible en: <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook-home> [consultado el 10 de enero de 2013].
- ¹⁵⁶ Leboucher B, Sentilhes L, Abbou F, Henry E, Grimprel E, Descamps P. Impact of postpartum information about pertussis booster to parents in a university maternity hospital. *Vaccine* 2012;30: 5472–5481.
- ¹⁵⁷ Skowronski DM, Janjua NZ, Sonfack Tsafack EP, Ouakki M, Hoang L, De Serres G. The number needed to vaccinate to prevent infant pertussis hospitalization and death through parent cocoon immunization. *Clin Infect Dis* 2012;54(3): 318–27.
- ¹⁵⁸ Meregaglia M, Ferrarra L, Melegaro A, Demicheli V. Parent “cocoon” immunization to prevent pertussis-related hospitalization in infants: the case of Piemonte in Italy. *Vaccine* 2013;31:1135–1137.
- ¹⁵⁹ Libster R, Edwards KM. How can we best prevent pertussis in infants? *Clin Infect Dis* 2012;54:85–87.
- ¹⁶⁰ Stein-Zamir C, Shoob H, Abramson N, Zentner G. The impact of additional pertussis vaccine doses on disease incidence in children and infants. *Vaccine* 2010;16:207–211.
- ¹⁶¹ Wright SW, Decker MD, Edwards KM. Incidence of pertussis infection in healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:120–123.
- ¹⁶² Beutels P, Bonanni P, Tormans G, Canale F, Cuneo P. An economic evaluation of universal pertussis vaccination in Italy. *Vaccine* 1999;17:2400–2409.

-
- ¹⁶³ Rivero Santana A, Serrano Aguilar P. Efectividad y coste-efectividad de diferentes estrategias de inmunización frente a la tos ferina para reducir el riesgo de morbi-mortalidad infantil. Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de Salud, 21 de diciembre de 2012 (informe no publicado).
- ¹⁶⁴ Millier A, Aballea S, Annemans L, Toumi M, Quilici S. A critical literature review of health economic evaluations in pertussis booster vaccination. *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2012;12:71–94.
- ¹⁶⁵ 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. *Clin Infect Dis* 2006;42:981-988.
- ¹⁶⁶ Terranella A, Asay G, Messonnier M, Clark T, Liang J. Preventing infant pertussis: a decision analysis comparing prenatal vaccination to cocooning. Presented at the 49th Infectious Diseases Society of America Annual Meeting, Boston, MA; October 20–23, 2011.
- ¹⁶⁷ Whooping cough cases remain high. Health Protection Agency, 21 December 2012. Disponible en: <http://www.hpa.org.uk/NewsCentre/NationalPressReleases/2012PressReleases/121221Whoopingcoughcasesremainhigh/> [consultado el 10 de enero de 2013].
- ¹⁶⁸ Pertussis (Whooping cough), Outbreaks. Center for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/pertussis/outbreaks.html> [consultado el 10 de enero de 2013].