

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tos ferina ☆,☆☆,★

Magda Campins^{a,*}, David Moreno-Pérez^b, Angel Gil-de Miguel^c, Fernando González-Romo^c, Fernando A. Moraga-Llop^d, Javier Arístegui-Fernández^b, Anna Goncé-Mellgren^e, José M. Bayas^d y Lluís Salleras-Sanmartí^a

^a Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, España

^b Asociación Española de Pediatría, España

^c Sociedad Española de Quimioterapia: Infección y Vacunas, España

^d Asociación Española de Vacunología, España

^e Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de diciembre de 2012

Aceptado el 13 de diciembre de 2012

On-line el 12 de febrero de 2013

Palabras clave:

Tos ferina

Vacunación

Epidemiología

R E S U M E N

En los últimos años se está observando una reemergencia de la tos ferina en los países con amplias coberturas vacunales, con la aparición de brotes importantes. Este aumento de la incidencia tiene una distribución por edades bipolar: en los lactantes menores de 6 meses, que por su edad no han iniciado la vacunación o no han completado la primovacuna, y en los adolescentes y adultos por la disminución de su inmunidad, vacunal o natural, con el tiempo transcurrido desde la inmunización o el padecimiento de la enfermedad. Estos cambios epidemiológicos justifican la adopción de nuevas estrategias vacunales con la finalidad de proteger al lactante pequeño y disminuir la incidencia de la enfermedad en toda la población.

La vacunación del adolescente y del adulto debería ser prioritaria; en el primer caso solo supone cambiar la vacuna dT por la dTpa, con un coste adicional pequeño. La vacunación del adulto puede ser más difícil de implementar, pero de la misma forma que en muchos países se revacuna cada 10 años frente a la difteria y el tétanos (con la vacuna dT), debería hacerse también frente a la tos ferina (con la vacuna dTpa). La estrategia que puede tener un impacto más importante sobre la incidencia de la tos ferina en el lactante es la vacunación de las personas con quienes convive o va a convivir, lo que se conoce como estrategia del nido. Recientemente, en algunos países se ha introducido también la vacunación de la embarazada, a partir de las 20 semanas de gestación, como la forma más efectiva para proteger al recién nacido.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Whooping cough in Spain. Current epidemiology, prevention and control strategies. Recommendations by the Pertussis Working Group

A B S T R A C T

A large increase of pertussis incidence has been observed in recent years in countries with high vaccination coverage. Outbreaks of pertussis are increasingly being reported. The age presentation has a bipolar distribution: infants younger 6 months that have not initiated or completed a vaccination schedule, and adolescents and adults, due to the loss of natural or vaccine immunity over time. These epidemiological changes justify the need to adopt new vaccination strategies in order to protect young infants and to reduce pertussis incidence in all age groups.

Adolescents and adults immunization must be a priority. In the first group, strategy is easy to implement, and with a very low additional cost (to replace dT vaccine by dTpa one). Adult vaccination may be

Keywords:

Pertussis

Vaccination

Epidemiology

☆ Este documento está avalado por las siguientes sociedades científicas: Asociación Española de Pediatría; Asociación Española de Vacunología; Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; Sociedad Española de Infectología Pediátrica; Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene; Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia; Sociedad Española de Quimioterapia: Infección y Vacunas.

☆☆ Las recomendaciones del documento están basadas en los datos y resultados de los estudios disponibles hasta el momento de la publicación.

★ Este artículo se publica simultáneamente en la revista *Medicina Preventiva* (Edimsa, Madrid).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcmarti@telefonica.net (M. Campins).

more difficult to implement; dT vaccine decennial booster should be replaced by dTap. The immunization of household contacts of newborn infants (cocooning) is the strategy that has a most important impact on infant pertussis. Recently, pregnant women vaccination (after 20 weeks of gestation) has been recommended in some countries as the most effective way to protect the newborn.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Justificación

La tos ferina es una infección bacteriana aguda causada por *Bordetella pertussis* o por *Bordetella parapertussis*, patógenos exclusivamente humanos que pueden afectar a individuos de todas las edades. Los adolescentes y los adultos suelen presentar formas clínicas leves, pero los lactantes menores de 4 meses son el grupo más vulnerable, con altas tasas de complicaciones y mortalidad. La transmisión se produce por contacto directo con las personas infectadas y su contagiosidad es muy alta, con una tasa de ataque de hasta el 90% en los convivientes susceptibles. La vacunación es la estrategia preventiva más eficaz para el control de la transmisión de la tos ferina en la población; sin embargo, ni la inmunidad natural ni la conferida por la vacunación ofrecen una protección duradera. Este documento de consenso tiene una justificación epidemiológica y preventiva. En los últimos años se está observando una reemergencia de la tos ferina en los países con amplias coberturas vacunales, con la aparición de brotes importantes. Este aumento de la incidencia tiene una distribución por edades bipolar: en los lactantes menores de 6 meses, que por su edad no han iniciado la vacunación o no han completado la primovacunación, y en los adolescentes y adultos, por la disminución de su inmunidad, vacunal o natural, con el tiempo transcurrido desde la inmunización o el padecimiento de la enfermedad. Por otra parte, el descenso de la incidencia de la infección en el primer decenio de la vida, debido a las altas coberturas de vacunación, ha originado una menor circulación de *B. pertussis* y la ausencia del efecto *booster* que la infección natural induce en el adolescente y en el adulto.

Estos cambios epidemiológicos justifican la adopción de nuevas estrategias vacunales con la finalidad de proteger al lactante pequeño y disminuir la incidencia de la enfermedad en toda la población. La vacunación del adolescente y del adulto debería ser prioritaria; en el primer caso solo supone cambiar la vacuna dT por la dTpa, con un coste adicional pequeño. La vacunación del adulto puede ser más difícil de implementar, pero de la misma forma que en muchos países se revacuna cada 10 años frente a la difteria y el tétanos (con la vacuna dT), debería hacerse también frente a la tos ferina (con la vacuna dTpa). La estrategia que puede tener un impacto más importante sobre la incidencia de la tos ferina en el lactante es la vacunación de las personas con quienes convive o va a convivir, lo que se conoce como estrategia del nido (*cocoon strategy* en inglés). En Estados Unidos, en octubre de 2011 se recomendó también la vacunación de la embarazada, a partir de las 20 semanas de gestación, como la forma más efectiva para proteger al recién nacido. Esta estrategia debería implantarse conjuntamente con la del nido.

Situación epidemiológica de la tos ferina en Europa

Los sistemas de vigilancia epidemiológica de la tos ferina en Europa varían ampliamente entre países: notificación voluntaria de casos por parte del médico (sistema de enfermedades de declaración obligatoria), declaración de los laboratorios de microbiología (sistema de declaración microbiológico), sistemas de vigilancia centinela y vigilancia de las hospitalizaciones. En algunos países, como Francia, Suiza, Bélgica e Inglaterra, se utilizan simultáneamente varios de estos sistemas¹.

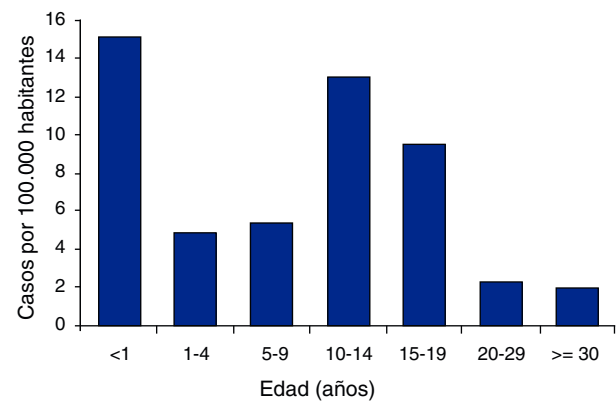


Figura 1. Incidencia de la tos ferina en Europa por grupos de edad. De EUVAC-NET, 2010³.

En 1998 se fundó en Europa el grupo EUVAC-NET, una red para la vigilancia epidemiológica y el control de las infecciones prevenibles por vacunas en la Unión Europea y en 3 países EEA/EFA y cuyas responsabilidades las asume desde 2011 el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC)². Según los últimos datos publicados, correspondientes al año 2010 y a 28 países, que incluyen un total de 15.749 casos registrados, la incidencia global de tos ferina fue de 3,7 casos por 100.000 habitantes³. Noruega y Estonia fueron los países que declararon más casos (incidencia del 73,4 y del 96,6 por 100.000, respectivamente). Las tasas de incidencia variaron en gran medida entre países, debido probablemente a diferencias en los sistemas de vigilancia epidemiológica, accesibilidad a métodos diagnósticos más sensibles, pautas vacunales, tipos de vacunas y coberturas de vacunación. La mayor incidencia se ha observado en los niños menores de un año (tasa de 15 casos por 100.000 habitantes), que representan el 5% del total de los casos, seguidos de los niños de 10 a 14 años de edad (tasa de 13 casos por 100.000) y de los adolescentes de 15 a 19 años de edad (tasa de 8 casos por 100.000 habitantes) (fig. 1). La tasa de hospitalización fue de 87 por 1.000 casos de tos ferina, y la de letalidad de 0,02 por 1.000 (el 70% de las muertes se registraron en niños menores de un año).

No obstante, en realidad, la incidencia de la enfermedad es superior a la que indican los datos de vigilancia epidemiológica, debido a la existencia de una infranotificación y un infradiagnóstico importantes. Los estudios realizados en Inglaterra y en Italia sugieren que la incidencia real sería entre 3 y 7 veces superior a la detectada por los sistemas de vigilancia pasivos^{4,5}.

En los últimos años se está produciendo una reemergencia de la tos ferina en muchos países, incluso en aquellos con amplias coberturas vacunales, con un incremento notable en el número de casos en lactantes, adolescentes y adultos. En Alemania, la incidencia ha aumentado desde 7 a 10 casos por 100.000 habitantes en 2002-2004 a 30 casos por 100.000 habitantes en 2008; el porcentaje de casos en adultos ha pasado del 20 al 75%, con una incidencia de 160 casos por 100.000 en estos grupos de edad⁶. En Holanda, la tasa de incidencia en el período 2002-2005 se ha incrementado el 60, el 44 y el 68% en las cohortes de 10-19 años, 20-59 años y mayores de 60 años, respectivamente, en relación al período 1998-2001⁷. En Inglaterra, a pesar de la disminución de la incidencia de la tos ferina

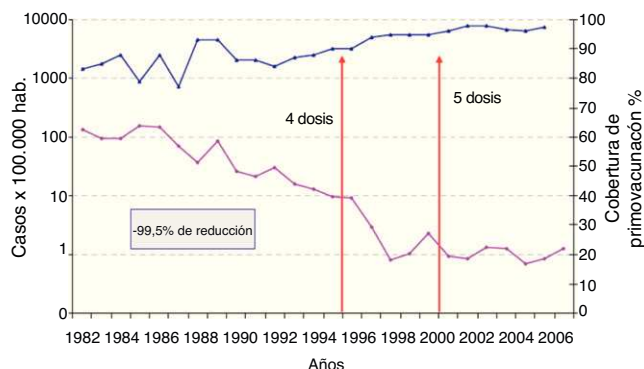


Figura 2. Evolución de la incidencia de la tos ferina y de las coberturas vacunales. España, 1982-2007.

asociada a la introducción de una pauta acelerada de vacunación, las tasas se mantienen altas en los niños menores de un año, en especial en los menores de 3 meses (103,8 casos por 100.000 en 2008), que constituyen entre el 68 y el 89% de los casos hospitalizados⁸; además, desde 2004 ha aumentado la incidencia de la enfermedad en los niños mayores y en adolescentes.

Los brotes recientes que se han producido en el ámbito escolar en Holanda, Alemania, Suiza y otros países han mostrado también que los adolescentes tienen un mayor riesgo de adquirir la enfermedad que los niños de otras edades⁹. Este aumento de casos observado en adolescentes y adultos puede explicarse, en parte, por un mayor índice de sospecha de la enfermedad, por la disponibilidad de métodos diagnósticos más sensibles, y tal vez también por una menor efectividad y una más corta duración de la inmunidad conferida por las vacunas disponibles. No obstante, desde un punto de vista de salud pública, lo más importante es que estos grupos de edad constituyen la principal fuente de infección para los lactantes que aún no han iniciado o completado la primovacunación.

Situación epidemiológica de la tos ferina en España

En España, la vacuna de la tos ferina se incluyó en el calendario de vacunación sistemática infantil en 1965. Entre 1975 y 1995 se administraban 3 dosis de vacuna a los 3, 5 y 7 meses de edad. En 1996 se incluyó una cuarta dosis a los 15-18 meses de edad, y en 2001 una quinta dosis a los 4-6 años de edad. Con la inclusión de la vacuna en el calendario nacional las coberturas de vacunación aumentaron progresivamente, y desde 1998 se mantienen por encima del 95% (97,1% para la serie primaria, 94,3% para la dosis de recuerdo de los 18 meses, 81,1% para la dosis de los 4-6 años y 72,5% para la dosis de dT/dTpa en adolescentes a los 14-16 años, en 2011)¹⁰.

En la figura 2 se muestra la morbilidad por tos ferina declarada en España durante el período 1982-2007. Se produjo un descenso del número de casos superior al 95% entre 1982 y 1999, y desde entonces la tasa ha permanecido estable en cifras cercanas a un caso por 100.000 habitantes¹¹. Sin embargo, a partir de 2010 se ha observado un marcado aumento del número de casos, en especial en el último año, en que la incidencia de la enfermedad se ha incrementado hasta casi 6 casos por 100.000 habitantes¹² (fig. 3). Según datos del Centro Nacional de Epidemiología¹¹, más del 40% de los casos son niños menores de un año, los adolescentes representan más del 14,6% y los adultos son el 12,4%.

La letalidad de la enfermedad varía entre 1,19 por cada 100 casos en los menores de un año en 2001 y 1,41 en 2007¹¹.

Los estudios realizados en España también han confirmado el destacado papel de los contactos familiares adultos como fuente de

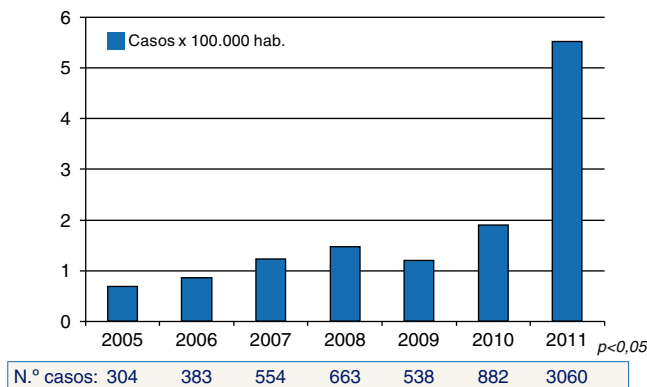


Figura 3. Incidencia y número de casos de tos ferina. España, 2005-2011.

infección de los niños¹³⁻¹⁶. Un estudio efectuado por García et al.¹³ demostró que en el 52% de los casos de tos ferina confirmados por el laboratorio en lactantes ingresados durante el período de mayo de 2002 a diciembre de 2004, en 4 hospitales pediátricos españoles, al menos uno de los familiares investigados padecía tos ferina, con tos de más de 21 días de duración que había comenzado como mínimo 10 días antes del inicio de los síntomas en el caso índice. Los resultados de un estudio internacional prospectivo, en el cual han participado varios hospitales españoles, han sido similares¹⁴: el 38% de los contactos familiares de los lactantes ingresados con tos ferina confirmada por el laboratorio en los hospitales españoles participantes en el estudio fueron positivos por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o cultivo. En un estudio realizado para investigar quién contagió a los lactantes ingresados por tos ferina confirmada en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, durante el período 2005-2008, se encontró el caso primario en el 80% de los pacientes, y en el 83% de los casos eran contactos domiciliarios¹⁵. En otro estudio llevado a cabo en el mismo hospital, que también incluyó pacientes con tos ferina no ingresados, pudo identificarse el caso primario en el 56% de los pacientes, ya que no se estudiaron los contactos no domiciliarios de los niños mayores, que muchas veces se contagian en la escuela¹⁶. Estos estudios confirman el papel de los contactos familiares, en especial de los padres, como fuente de infección de los casos de tos ferina en los niños.

Vigilancia epidemiológica de la tos ferina: una enfermedad de declaración individualizada infranotificada en España

La tos ferina es una enfermedad de declaración obligatoria en España desde el año 1982 (declaración numérica entre 1982 y 1996, e individualizada a partir de 1997), por lo que las series disponibles de morbilidad declarada según grupos de edad son relativamente cortas. Al igual que ocurre con todos los sistemas de vigilancia pasivos, hay una importante infradeclaración de casos, sobre todo de los que ocurren en adolescentes y adultos^{17,18}. A estas edades son muy pocos los casos diagnosticados, ya que los médicos de atención primaria, a diferencia de los pediatras, están poco sensibilizados con el tema, lo que conlleva un importante infradiagnóstico y la consiguiente infradeclaración.

Según un estudio retrospectivo de las hospitalizaciones por tos ferina en los niños menores de 12 meses en 11 hospitales de Cataluña, que comprenden más del 90% de la población pediátrica, realizado entre 1997 y 2001, la infradeclaración fue de al menos el 36,4%¹⁹.

Los datos procedentes de un programa piloto de vigilancia activa de la tos ferina realizado en Cataluña durante el período 2003-2004 y que incluía información de 40 centros de atención primaria y de 11 hospitales mostraron una incidencia de 14,9 casos por

Tabla 1

Distribución de las hospitalizaciones por tos ferina de lactantes según la edad, en España (1999–2005)

Edad en meses	Número de hospitalizaciones	Porcentaje
0	29	0,9
1	887	27,1
2	1.057	32,3
3	583	17,8
4	331	10,1
5	157	4,8
6	96	2,9
7	44	1,3
8	23	0,8
9	28	0,9
10	24	0,7
11	15	0,5
Total	3.277	100,0

Tomada de Gil Prieto et al.²⁴.

100.000 habitantes, cifra 3 veces superior a la declarada en toda Cataluña (4,6 casos por 100.000 habitantes)²⁰. Estas tasas resultaron muy superiores a las registradas en 2001 y 2002, que fueron de 0,6 y 0,4 por 100.000 habitantes, respectivamente. La distribución por edades de los casos declarados durante el período de estudio muestra 2 valores extremos: los lactantes menores de 6 meses y los preadolescentes y adolescentes de 9–13 años de edad. El 81,5% de los casos confirmados en niños menores de 15 años había sido declarados al sistema de notificación microbiológica de Cataluña; por el contrario, solo lo habían sido el 9,3% de los casos confirmados en personas de 15 años o más de edad²¹.

Hospitalizaciones por tos ferina, un indicador más preciso que la declaración individualizada de casos de enfermedades de declaración obligatoria

La utilización de otras fuentes de información, como el conjunto mínimo básico de datos²² (CMBD) al alta, permite conocer los datos de las hospitalizaciones por tos ferina en nuestro medio y es un sistema útil de información para el estudio de la carga de la enfermedad.

Según recoge la EUVAC-NET²³, el 70% de los niños menores de 12 meses con tos ferina requieren hospitalización. En España se han publicado diversos estudios al respecto. El más reciente, de Gil Prieto et al.²⁴, analiza los ingresos por tos ferina en España en el período 1999–2005 e incluye datos de 3.277 hospitalizaciones de niños menores de 12 meses (tasa de hospitalización de 139,4 por 100.000 niños menores de esa edad). El 93% de las hospitalizaciones correspondió a niños menores de 6 meses (tabla 1). La edad media fue de 2,7 meses y el tiempo medio de hospitalización, de 8,8 días. La tasa de mortalidad fue de 0,5 por 100.000 habitantes y la de letalidad, del 0,4%. Estas tasas son superiores a las comunicadas por el mismo grupo para 1995–1998, con cifras de hospitalización de 78 por 100.000 en ese mismo grupo de edad²⁵. Estos resultados sugieren, al igual que los del trabajo realizado en Cataluña por Moraga et al.¹⁹ en el período 1997–2001, con tasas de hospitalización de 48 casos por 100.000 habitantes al inicio del período y de 256 por 100.000 en el año 2000, que la incidencia de la tos ferina está aumentando en los niños menores de un año y especialmente en los menores de 6 meses.

Santos et al.²⁶ han estimado también la incidencia de hospitalizaciones por tos ferina en España, en la población general, en el período 1999–2005, y han hallado que el 85,6% de los casos son niños menores de un año y el 95% tienen menos de 5 años de edad.

A la vista de estos datos puede afirmarse que el CMBD es un buen indicador de la carga de la enfermedad en los niños menores de 5 años, y en particular en los menores de un año, pero la incidencia de tos ferina en los niños mayores, los adolescentes y los

adultos debería estimarse a partir de sistemas de vigilancia activa o programas centinela realizados en atención primaria.

Diagnóstico: importancia de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

El diagnóstico rápido de la tos ferina es fundamental para iniciar un tratamiento precoz y una adecuada profilaxis en los contactos, y lograr así la interrupción de la cadena de transmisión.

Diagnóstico clínico

El diagnóstico de la tos ferina en ocasiones es difícil, ya que sus manifestaciones clínicas no siempre son patognomónicas, hay una gran heterogeneidad de los síntomas (sobre todo en los adolescentes y los adultos), la inmunización previa modifica el curso de la enfermedad, son frecuentes las infecciones mixtas y el grado de sospecha entre los médicos sigue siendo bajo. No obstante, hay una serie de síntomas clásicos en los lactantes y niños, en particular en los no vacunados, que suelen presentarse en 3 fases diferenciadas: catarral o prodrómica, paroxística o de estado, y convalecencia. La fase catarral dura alrededor de 1–2 semanas e incluye síntomas inespecíficos como rinorrea, estornudos, lagrimeo, fiebre baja y tos moderada. En la fase paroxística posterior (duración de 2–6 semanas) el niño empeora y presenta accesos de tos seca irritativa e intermitente en forma de paroxismos, estridor inspiratorio muy característico (gallo) y vómitos postusúgenos; los paroxismos de tos aumentan en frecuencia e intensidad (hasta 5–10 episodios de tos en una sola fase espiratoria) y puede aparecer dificultad respiratoria, apneas, cianosis y ansiedad por la sensación de asfixia. Los paroxismos pueden ser más graves durante la noche. En la tercera y última fase (convalecencia) la tos disminuye en frecuencia y gravedad, y aunque suele durar unas 2 semanas, el paciente puede tardar meses hasta la recuperación completa y presentar recaídas clínicas por infecciones respiratorias virales intercurrentes. En los adultos y en los niños vacunados estas fases pueden no ser reconocibles y apreciarse únicamente una tos crónica paroxística de más de 2 semanas de duración. Entre las complicaciones cabe destacar la neumonía, la otitis media, la insuficiencia respiratoria, la encefalopatía, las convulsiones y algunas secuelas físicas secundarias al esfuerzo generado por la tos²⁷. La complicación más grave, que es causa importante de letalidad, es la tos ferina maligna, que se caracteriza por tos paroxística, pausas de apnea y fallo respiratorio progresivo con bronconeumonía e hiperleucocitosis extrema, que conduce a hipertensión pulmonar e hipoxemia rápidamente progresivas, resistentes al tratamiento convencional, que ocasionan shock y la muerte en el 70% de los casos²⁷.

Algunos organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Estados Unidos, entre otros, han publicado definiciones de caso estandarizadas para facilitar el grado de sospecha, aunque no son lo suficientemente sensibles y específicas como para conseguir una aceptable detección de los casos (en especial entre los adultos), y su uso ha sido más epidemiológico, o con fines de investigación, que clínico^{28–30}. El último algoritmo propuesto es el de la *Global Pertussis Initiative* de 2012, basado solo en signos y síntomas clínicos, pero estratificado según 3 grupos de edad (0–3 meses, 4 meses a 9 años y ≥ 10 años)³¹.

Diagnóstico de laboratorio

El hallazgo más característico en los niños, aunque no siempre presente, es la leucocitosis debida a una linfocitosis absoluta que se produce en las fases catarral tardía y paroxística. Su sensibilidad es del 88–89% y la especificidad, del 55–75%³². La cifra absoluta de leucocitos puede oscilar entre 15.000 y 100.000 células/mm³,

Tabla 2
Diagnóstico de la infección por *Bordetella pertussis*

	Sensibilidad	Especificidad	Ventajas	Inconvenientes
Diagnóstico clínico	+	++	Rápido	Baja sensibilidad en la era vacunal por la mayor proporción de casos atípicos y leves Depende de la experiencia clínica (subjetividad)
Cultivo	++	++++	Estandarizado Posibilidad de tipificación molecular de la cepa	Sensibilidad y especificidad variables Necesidad de transporte y procesamiento rápidos Necesidad de medios de cultivo específicos
PCR	+++	+++	Posibilidad de estudios de sensibilidad Rapidez (mayor que el cultivo) No requiere que la bacteria esté viva (puede usarse en fases tardías de la enfermedad)	Largo tiempo de incubación (7-14 días) Posibilidad de falsos positivos (riesgo de contaminación) No estandarizada comercialmente No disponible en todos los laboratorios
IFD	+	+++	Rápida y fácil No requiere que la bacteria esté viva (puede usarse en fases tardías de la enfermedad)	Coste Sensibilidad y especificidad variables Reactividad cruzada con otras bacterias Necesidad de personal entrenado y experimentado
Serología (ELISA)	+++	++++	Fácil Permite diagnóstico en fases muy tardías de la enfermedad (convalecencia)	Solo útil en cuadros de más de 2-3 semanas de evolución Interferencia con anticuerpos vacunales Difícil interpretación de los resultados No estandarizada comercialmente

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; IFD: inmunofluorescencia directa; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

en función de la gravedad del cuadro, y es más frecuente en los niños no vacunados²⁷. También puede detectarse trombocitosis, con recuentos superiores a un millón, e hipoglucemia.

Diagnóstico microbiológico

Las pruebas microbiológicas son la piedra angular del diagnóstico de confirmación de la tos ferina. La sensibilidad y la especificidad de los distintos métodos (tabla 2) depende de diversos factores: edad, exposición anterior a la bacteria, administración previa de antibióticos, inmunización recibida, fase y duración de la enfermedad, tipo de laboratorio, calidad de la muestra y su correcto y rápido transporte y procesamiento³³⁻³⁵. Estos 2 últimos aspectos son de suma importancia para la obtención de resultados fiables. La muestra ideal es la obtenida de la nasofaringe posterior^{36,37}. Puede tomarse con hisopo o, preferiblemente, mediante aspirado nasofaríngeo. Los hisopos deben ser de Dacron (para cultivo y PCR) o de alginato cálcico (para cultivo), pero nunca de algodón, ya que estos contienen ácidos grasos tóxicos para *Bordetella* spp. que invalidan la PCR³⁸.

El aislamiento en cultivo se considera el patrón de referencia por su alta especificidad; además, permite la tipificación molecular de las cepas circulantes, la obtención de datos para vigilancia epidemiológica y la monitorización de los patrones de sensibilidad. Sin embargo, su sensibilidad es baja, entre el 50 y el 70% en las mejores condiciones³⁴, aunque es superior en la fase catarral y al comienzo de la fase paroxística.

Las técnicas de biología molecular, en especial la PCR, se han convertido en herramientas fundamentales no solo para el diagnóstico directo a partir de una muestra sino para la confirmación del aislamiento en cultivo. Su capacidad diagnóstica, su rapidez y su gran sensibilidad (70-99%) han hecho que tanto la OMS como los CDC la hayan incluido en sus definiciones de caso^{29,30,34}. Además, la PCR permite la identificación del microorganismo en casos ya evolucionados (sensibilidad óptima durante las primeras 3 semanas de tos), tras iniciar el tratamiento antibiótico, en pacientes vacunados y en los que presentan síntomas atípicos de la enfermedad. No obstante, su alta sensibilidad y el riesgo de contaminación de la muestra conllevan la posibilidad de resultados falsos positivos^{36,38,39}. Este hecho, unido a la ausencia de kits comerciales estandarizados, implica que más que tratarse de una prueba alternativa al cultivo debe emplearse siempre conjuntamente con este.

Entre las distintas técnicas, la PCR cuantitativa en tiempo real es la más prometedora al tener la capacidad de detectar

menores cantidades de ácidos nucleicos, requerir menos tiempo, y tener mayor especificidad y menores tasas de contaminación que la técnica convencional^{40,41}. Las principales dianas de las sondas de PCR en tiempo real son las secuencias IS481, IS1001 e IS1002, el gen de la toxina pertúsica, el gen de la pertactina, el gen de la porina, el gen de la adenilato ciclasa y el gen recA³⁴. Muchos laboratorios clínicos utilizan una única secuencia, que suele ser la IS481, ya que *B. pertussis* presenta múltiples copias de ella y por tanto aumenta la sensibilidad del test, pero puesto que también está presente (aunque en menor cantidad) en *B. holmesii* y en *B. bronchiseptica*, aumenta la probabilidad de falsos positivos³⁶ y debe instarse a los laboratorios a determinar múltiples secuencias para mejorar la especificidad^{38,39,42,43}.

Las técnicas serológicas tienen utilidad diagnóstica en las fases más avanzadas del cuadro clínico, cuando tanto el cultivo como la PCR pierden rentabilidad. Las más utilizadas son el ensayo de inmunoenlace (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) y el ensayo multiplex. Los componentes antigénicos más estudiados son la toxina pertúsica (TP) y la hemaglutinina filamentosa (HFA), aunque solo la primera es específica de *B. pertussis*, ya que la HFA está presente en *B. paraptussis* y contiene epítomos que generan reacciones cruzadas con otros microorganismos⁴⁴.

Tratamiento antiinfeccioso y quimioprofilaxis postexposición

El tratamiento precoz, fundamentalmente durante la fase catarral, puede reducir la intensidad y la duración de los síntomas, aunque en algunos pacientes el efecto es escaso^{45,46} o incluso nulo si se inicia a partir de los 14-21 días del comienzo de la tos⁴⁶. En estos pacientes, el objetivo del tratamiento es disminuir la contagiosidad.

El tratamiento de elección son los macrólidos⁴⁶⁻⁴⁹. La eritromicina fue durante mucho tiempo la primera opción, fundamentalmente por su bajo coste. Sin embargo, la posterior aparición de macrólidos con la misma eficacia y que erradican *B. pertussis* de la nasofaringe, pero con mejor cumplimiento terapéutico⁵⁰⁻⁵², ha hecho que las guías actuales^{46,53} y las opiniones de los expertos^{45,54} recomienden la azitromicina o la claritromicina como macrólidos de elección. En los lactantes menores de un mes es más controvertida la elección del antibiótico. La eritromicina se ha relacionado con la aparición de estenosis hipertrófica de píloro cuando se emplea a esa edad, sobre todo en los primeros 15 días de vida⁵⁵, con un riesgo del 1 al 5%. Los datos son escasos en relación a los otros macrólidos,

Tabla 3

Posología de los antibióticos para el tratamiento y la quimioprofilaxis de la tos ferina

Edad	Eritromicina	Claritromicina	Azitromicina
< 1 mes	No recomendable (asociada a estenosis hipertrófica de píloro)	No recomendable (no datos)	10 mg/kg/24 h 5 días (datos limitados)
1-5 meses	40 mg/kg/día, cada 6 h 7 días	15 mg/kg/día, cada 12 h 7 días (datos limitados)	10 mg/kg/24 h 5 días (datos limitados)
6 meses-14 años	40 mg/kg/día, cada 6 h 7 días (máx: 2 g/día)	15 mg/kg/día, cada 12 h 7 días (máx: 1 g/día)	1.º día: 10 mg/kg (máx: 500 mg/día) 2.º-5.º día: 5 mg/kg/día (máx: 250 mg/día)
Adultos	500 mg/6 h 7 días	500 mg/12 h 7 días	1.º día: 500 mg 2.º-5.º día: 250 mg/día

pero los CDC recomiendan la azitromicina también para este grupo de edad⁴⁶.

En caso de alergia o intolerancia a los macrólidos, se recomienda utilizar trimetoprim-sulfametoxazol. La dosis recomendada es de 8 mg/kg al día de trimetoprim (máximo 160 mg/12 h), cada 12 h, durante 7 días⁵³. Está contraindicada en menores de 1-2 meses.

En la [tabla 3](#) se muestran las dosis y la duración del tratamiento según el fármaco utilizado.

Quimioprofilaxis postexposición

Según las recomendaciones de diversos organismos internacionales, deben administrarse macrólidos de forma precoz a los contactos (convivientes asintomáticos) de los casos de tos ferina. Esta indicación es especialmente importante para los niños menores de 12 meses⁴⁸ y sus convivientes, para las mujeres en el tercer trimestre del embarazo y para cualquier persona con una enfermedad de base con riesgo especial para la tos ferina grave⁴⁶. La quimioprofilaxis no está indicada para compañeros escolares en colegios o institutos, dado el retraso habitual en el diagnóstico del caso índice y las obvias dificultades de implantación de una quimioprofilaxis correcta⁴⁷.

El tipo de antibiótico y las dosis recomendadas son los mismos que para el tratamiento de los casos ([tabla 3](#))^{46,49,53}. Se aconseja iniciar la quimioprofilaxis lo más pronto posible, pues es más efectiva cuanto antes se instaure. Probablemente la efectividad sea muy baja si se comienza más allá de los 12 días de la exposición al inicio de la tos paroxística del caso índice, y nula, y por tanto no recomendable, si han pasado ya más de 21 días⁴⁶. La única excepción a esta recomendación son los neonatos, en quienes la tos ferina puede ser tan grave que no se tendrá en cuenta el tiempo que haya pasado desde la exposición⁴⁶.

Aunque no hay una clara evidencia del beneficio de la quimioprofilaxis de la tos ferina para la prevención del cuadro clínico⁵³, su utilidad en el control de la circulación de *B. pertussis* entre los contactos está bien establecida⁴⁵.

Prevención. Vacunas actuales (DTPa/dTpa)

La vacunación es la principal estrategia preventiva para el control de la tos ferina. Las vacunas antipertussis se presentan clásicamente combinadas con los toxoides tetánico y diftérico, aunque también hay preparados que también incluyen otros antígenos vacunales (poliomielitis, *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B). En España, desde 1998 el componente de la tos ferina es acelular (Pa), y dependiendo de la presentación comercial la vacuna contiene entre uno y 5 antígenos de *B. pertussis*: TP, HFA, pertactina o proteína 69-KDa (PER), y uno o 2 tipos de aglutinógenos (Agt) o proteínas de las fimbrias (FIM-2 y FIM-3). También pueden variar la carga de cada antígeno, el clon bacteriano de partida y el método de fabricación. Ninguno de estos factores, por sí solo, es determinante de la eficacia vacunal, aunque la mayoría de los autores coinciden en que la TP es el componente fundamental que debe contener la

Tabla 4

Composición de las vacunas frente a la tos ferina comercializadas en España

Especialidad (fabricante)	Composición
Infanrix® (GSK)	Tres antígenos purificados de <i>B. pertussis</i> : 25 µg TP, 25 µg HFA, 8 µg PER + ≥ 40 UI toxoide tetánico + ≥ 30 UI toxoide diftérico Adyuvante: hidróxido de aluminio Conservante: 2-fenoxietanol
Infanrix-IPV-Hib® (GSK)	Misma composición que Infanrix + 10 µg polisacárido capsular (PRP) de Hib conjugado con 30 µg toxoide tetánico + 3 tipos de virus de la polio inactivados Adyuvante: hidróxido de aluminio Conservante: 2-fenoxietanol
Infanrix Hexa® (GSK)	Misma composición que Infanrix-IPV-Hib + 10 µg HBsAg Adyuvante: hidróxido y fosfato de aluminio Conservante: 2-fenoxietanol
Pentavac® (SP-MSD)	Dos antígenos purificados de <i>B. pertussis</i> : 25 µg TP, 25 µg HFA + ≥ 40 UI toxoide tetánico + ≥ 30 UI toxoide diftérico + 10 µg polisacárido capsular (PRP) de Hib conjugado con toxoide tetánico + 3 tipos de virus de la polio inactivados Adyuvante: hidróxido de aluminio Conservante: 2-fenoxietanol
Boostrix® (GSK)	Tres antígenos purificados de <i>B. pertussis</i> : 8 µg TP, 8 µg HFA, 2,5 µg PER + ≥ 20 UI toxoide tetánico + ≥ 2 UI toxoide diftérico Adyuvante: hidróxido y fosfato de aluminio Conservante: 2-fenoxietanol
Triaxis® (SP-MSD)	Cinco antígenos purificados de <i>B. pertussis</i> : 2,5 µg TP, 5 µg HFA, 3 µg PER, 5 µg FIM2, FIM3 + ≥ 20 UI toxoide tetánico + ≥ 2 UI toxoide diftérico Adyuvante: fosfato de aluminio Conservante: fenoxietanol

vacuna⁵⁶. La composición de las vacunas comercializadas en España se detalla en la [tabla 4](#).

Vacunas DTPa: inmunogenicidad, eficacia, efectividad y seguridad

Aunque se han realizado numerosos estudios de inmunogenicidad, la comparación entre ellos es difícil porque las poblaciones y las pruebas serológicas utilizadas son distintas. En el estudio multicéntrico *Multicenter Acellular Pertussis Trial* (MAPT) se compararon 13 vacunas acelulares y 2 de células enteras⁵⁷; todas produjeron aumentos significativos de anticuerpos frente a los antígenos que contenían, que en la mayoría de los casos igualaron o superaron a las concentraciones inducidas por la vacuna de células enteras de referencia. Las cifras de anticuerpos alcanzadas frente a PER, HAF, FIM-2 y FIM-3 se asociaron con la cantidad de antígeno contenido en la vacuna, hecho no observado con la TP. No existe un marcador o *correlator* de protección que pueda generalizarse a todas las vacunas acelulares. En un ensayo clínico aleatorizado realizado en Alemania se observó que solo la TP y la PER se asociaban significativamente con la protección⁵⁸. Por otro lado, los datos de 2 ensayos clínicos de eficacia realizados en Suecia indicaron que

tras una exposición a *B. pertussis* se incrementan las concentraciones de anticuerpos frente a los antígenos contenidos en la vacuna de forma más importante que frente a otras proteínas de la bacteria, lo que sugiere que cuantos más antígenos contenga la vacuna, mayor protección podría generar⁵⁹. En una reciente revisión Cochrane se han evaluado 6 ensayos clínicos de eficacia y se ha estimado que con las vacunas acelulares multicomponente (con al menos 3 antígenos frente a *B. pertussis*) la eficacia oscila entre el 84 y el 85% para la prevención de la tos ferina típica, y entre el 71 y el 78% para la tos ferina leve. Por el contrario, la eficacia de las vacunas de uno o 2 componentes antigénicos es menor: del 59 al 75% para la tos ferina típica y del 13 al 54% para la tos ferina leve⁶⁰.

El amplio uso, durante más de 20 años, de la vacuna acelular en Japón y Suecia, tras un período sin vacunación, convierte a ambos países en buenos ejemplos para ilustrar la efectividad vacunal. En Japón, tras 100 millones de dosis de DTPa administradas entre 1981 y 2003, la incidencia de tos ferina descendió de 11,3 por 100.000 habitantes en 1979 a prácticamente cero en 2002⁶¹. En Suecia, la incidencia de casos confirmados por laboratorio disminuyó de 121-150 por 100.000 en 1994-1995 a 12-15 por 100.000 a los 10 años de introducir la vacunación sistemática⁶². Al comparar el año 1997 con el 2007, la incidencia de la enfermedad en los niños de 3-5 meses de edad pasó de 264 por 100.000 en los niños no vacunados a 155 por 100.000 en los que solo habían recibido una dosis. En el grupo de 5-12 meses de edad la incidencia fue de 526, 95 y 24 por 100.000 en los no vacunados y los inmunizados con una dosis o con 2 dosis, respectivamente⁶³. El ejemplo de Suecia indica, no obstante, que la efectividad vacunal no es óptima, y que hay factores, como la pérdida de la inmunidad con el tiempo y la expansión de clones con polimorfismo antigénico, que explican que la vacuna de la tos ferina sea quizás la de efectividad más baja de las vacunas pediátricas⁶².

Los efectos adversos sistémicos y locales son menos frecuentes con las vacunas acelulares que con las enteras, tanto en la serie primaria como en las dosis de recuerdo^{60,64}. No obstante, la tasa y la intensidad de las reacciones locales a las vacunas acelulares tienden a aumentar con cada dosis de DTPa⁶⁵.

Los estudios de inmunogenicidad de las vacunas DTPa combinadas con otros antígenos (DTPa-IPV; DTPa-IPV/Hib; DTPa-IPV/Hib/VHB) han mostrado no inferioridad en cuanto a seroprotección y eficacia, así como un perfil de seguridad comparable al de la administración de los componentes por separado⁶⁶⁻⁶⁸.

Se desconoce la duración de la protección, pero se sabe que la inmunidad, al igual que ocurre después de padecer la enfermedad, no es permanente y disminuye con el tiempo⁶⁹. Esto justifica que para conseguir una adecuada protección en todos los grupos de edad sea necesario administrar también dosis de recuerdo a los adolescentes y los adultos.

Vacunas dTpa: inmunogenicidad, eficacia, efectividad y seguridad

En nuestro medio se dispone de 2 preparados: Boostrix® (GlaxoSmithKline) y Triaxis® (Sanofi Pasteur MSD) (tabla 4). Ambos son vacunas dTpa y están indicados para la inmunización activa frente al tétanos, la difteria y la tos ferina a partir de los 4 años de edad como dosis de recuerdo tras la inmunización primaria. Son una alternativa como dosis *booster* para los niños de 4-6 años de edad.

En todos los ensayos clínicos realizados con Boostrix® se ha observado que, un mes después de la vacunación, el 80% de los adolescentes y adultos mostraron una adecuada respuesta inmunitaria⁷⁰⁻⁷⁶. Estudios realizados en niños de 4 a 6 años de edad muestran una inmunogenicidad similar a la de la vacuna DTPa, pero con un mejor perfil de seguridad⁷⁷. En las personas de 40 años o más de edad que no hayan recibido ninguna dosis de vacuna antidiftérica o antitetánica en los últimos 20 años, una dosis de Boostrix®

induce una respuesta de anticuerpos contra la tos ferina y protege frente al tétanos y la difteria en la mayoría de los casos, aunque serían necesarias 2 dosis adicionales de vacuna dT, administradas uno y 6 meses después de la primera dosis, para incrementar la respuesta frente a la difteria y el tétanos. Puede utilizarse para la profilaxis de heridas potencialmente tetanígenas en personas que hayan recibido previamente una serie primaria de vacunación con vacuna con toxoide tetánico y en quienes esté indicada una dosis de recuerdo frente a la difteria y la tos ferina.

Las tasas de seroprotección/índices de seropositividad observadas a los 3-3,5 años y 5-6 años después de la vacunación en los adolescentes y los adultos son similares a las descritas para los niños (tabla 5). Según un ensayo clínico controlado realizado en Estados Unidos, la eficacia de una dosis de esta vacuna en los adultos es muy alta (92%; intervalo de confianza del 95%: 32-99%)⁷⁸. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la administración de la vacuna han sido de tipo local, en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento e inflamación), y se han comunicado en el 50 al 92% de los sujetos⁶⁹.

Los ensayos clínicos realizados con Triaxis® muestran también que la vacuna induce una respuesta inmuno génica adecuada frente a la difteria, el tétanos y la tos ferina, no inferior a la generada por las vacunas DTPa. La respuesta frente al tétanos y la difteria es similar a la inducida por una dosis única de vacuna dT^{62,79} (tabla 6). No se dispone de ensayos clínicos de eficacia realizados con Triaxis®, pero esta se ha estimado a partir de la correlación entre el título de anticuerpos (media geométrica de la concentración de anticuerpos) y la protección clínica frente a la tos ferina observada en los ensayos clínicos realizados en niños en Suecia en 1992-1996. La eficacia estimada al mes de la administración de una dosis en adolescentes y adultos, en comparación con la observada en niños un mes después de la vacunación primaria con una pauta de 2, 4 y 6 meses de edad, es superior en todos los casos y para todos los antígenos contenidos en la vacuna^{62,80}. El perfil de seguridad de Triaxis® es muy bueno, con una menor reactogenicidad, tanto para reacciones adversas locales como sistémicas, que la observada con la vacuna DTPa.

Estrategias de vacunación en Europa

Las estrategias de vacunación frente a la tos ferina en Europa difieren entre países (tabla 7) (puede consultarse información actualizada en la página web del ECDC⁸¹). Todos los países utilizan preparados de vacuna acelular para la primovacunación y la primera dosis de recuerdo en el primer año de vida, excepto Polonia, que es el único país que sigue vacunando con preparado de células enteras. La mayoría utilizan pautas de primovacunación con 3 dosis, con diferentes esquemas (2, 4 y 6 meses; 2, 3 y 4 meses; 3, 4 y 5 meses), menos algunos que usan pautas de 2 dosis, como los países escandinavos, Islandia, Eslovaquia e Italia. La administración de la primera dosis de recuerdo se realiza en un amplio intervalo de edad (hasta los 24 meses), ya que algunos países incluso vacunan antes de los 12 meses (p.ej., Eslovaquia a los 10 meses y Holanda a los 11 meses). En el Reino Unido e Irlanda no se administra el refuerzo del segundo año de vida. En cuanto a la dosis de recuerdo de los 3-7 años de edad, solo realizan vacunación con preparado de baja carga antigénica (dTpa) Alemania y España (excepto en Asturias, Castilla-La Mancha y Extremadura, que continúan usando vacuna DTPa). En Austria, Eslovenia, Francia, Letonia, Malta y Turquía no se administra la segunda dosis de recuerdo.

Se recomienda una dosis de recuerdo en la adolescencia con dTpa en 21 países del mundo (entre ellos Australia, Canadá, Estados Unidos, Argentina, Panamá, Paraguay, Uruguay, México y varios europeos, como Austria, Francia, Alemania, Finlandia, Islandia, Irlanda, Grecia, Israel, Italia, Luxemburgo, Suiza y Suecia)^{81,82}. En

Tabla 5

Tasas de seroprotección alcanzadas con la vacuna dTpa (Boostrix®) en niños, adolescentes y adultos

Antígeno	Seroprotección/ seropositividad	Adultos y adolescentes ≥ 10 años de edad (% vacunados)	Niños ≥ 4 años de edad (% vacunados)		
			Persistencia 3-3,5 años	Persistencia 5 años	Persistencia 5-6 años
<i>Difteria</i>	≥ 0,1 UI/ml	71,2-91,6	84,1-86,8	97,5	94,2
	≥ 0,016 UI/ml ^a	97,4-100	94,4-99,2	100	No determinado
<i>Tétanos</i>	≥ 0,1 UI/ml	94,8-100	96,2-100	98,4	98,5
<i>Tos ferina</i>					
Toxide pertúsico	≥ 5 UEL/ml	81,6-90,6	76,8-89,5	58,7	51,5
Hemaglutinina filamentosa		100	100	100	100
Pertactina		94,8-99,2	95,0-98,1	99,2	100

^a Porcentaje de sujetos con concentraciones de anticuerpos asociadas a protección frente a la enfermedad (≥ 0,1 UI/ml por ELISA o ≥ 0,016 UI/ml por un ensayo de neutralización *in vitro* con células Vero).

Tabla 6

Inmunogenicidad de la vacuna dTpa (Triaxis®) en niños, adolescentes y adultos

Antígeno	Respuesta inmunitaria	Seroconversión niños 4-6 años (%)	Seroconversión adolescentes 11-17 años (%)	Seroconversión adultos 18-64 años (%)
Toxide tetánico	≥ 0,1 UI/ml	100	99,8	94,1
Toxide diftérico	≥ 0,1 UI/ml	100	100	100
Toxide pertúsico	Respuesta de	91,9	92	84,4
Hemaglutinina filamentosa	recuerdo (<i>booster</i>)	88,1	85,6	82,7
Pertactina		94,6	94,5	93,8
Fimbrias tipos 2 y 3		94,3	94,9	85,9

Tabla 7Esquemas de vacunación frente a la tos ferina en Europa (fuente: <http://www.ecdc.europa.eu>, última actualización: 30 octubre 2012)

País	Tipo de vacuna y pauta en primovacuna (≤ 6 meses)	Tipo de vacuna y edad del primer recuerdo (10-24 meses)	Tipo de vacuna y edad del segundo recuerdo (3-7 años)	Tipo de vacuna y edad del tercer recuerdo (10-18 años)
Alemania	DTPa (3 dosis: 2, 3, 4)	DTPa (11-14)	dTpa (5-6)	dTpa (9-17)
Austria	DTPa (3 dosis: 2, 4, 6)	DTPa (12-24)	No	DTPa (13-16)
Bélgica	DTPa (3 dosis: 2, 3, 4)	DTPa (15)	DTPa (5-7)	No
Bulgaria	DTPa (3 dosis: 2, 3, 4)	DTPa (16)	DTPa (6)	No
Chipre	DTPa (3 dosis: 2, 4, 6)	DTPa (15-18)	DTPa (4-6)	No
Croacia	DTPa (3 dosis: 2, 4, 6)	DTPa (12-18)	DTPa (3)	No
Dinamarca	DTPa (2 dosis: 3, 5)	DTPa (12)	DTPa (5)	No
Eslovaquia	DTPa (2 dosis: 2, 4)	DTPa (10)	DTPa (5)	No
Eslovenia	DTPa (3 dosis: 3, 4-5, 6)	DTPa (12-24)	No	No
España	DTPa (3 dosis: 2, 4, 6)	DTPa (15-18)	dTpa (4-6) ^a	dTpa (14-16) ^b
Estonia	DTPa (3 dosis: 3, 4, 6)	DTPa (24)	DTPa (6-7)	No
Finlandia	DTPa (2 dosis: 3, 5)	DTPa (12)	DTPa (4)	dTpa (14-15)
Francia	DTPa (3 dosis: 2, 3, 4)	DTPa (16-18)	No	DTPa (11-13)
Grecia	DTPa (3 dosis: 2, 4, 6)	DTPa (15-18)	DTPa (4-6)	No
Holanda	DTPa (3 dosis: 2, 3, 4)	DTPa (11)	DTPa (4)	No
Hungría	DTPa (3 dosis: 2, 3, 4)	DTPa (18)	DTPa (6)	No
Irlanda	DTPa (3 dosis: 2, 4, 6)	No	DTPa (4-5)	No
Islandia	DTPa (2 dosis: 3, 5)	DTPa (12)	DTPa (4)	No
Italia	DTPa (2 dosis: 2-3,4-5)	DTPa (10-12)	DTPa (5-6)	dTpa (11-15)
Letonia	DTPa (3 dosis: 3, 4, 6)	DTPa (18)	No	No
Lituania	DTPa (3 dosis: 2, 4, 6)	DTPa (18)	DTPa (6-7)	No
Luxemburgo	DTPa (3 dosis: 2, 3, 4)	DTPa (12)	DTPa (5-6)	dTpa (15-16)
Malta	DTPa (3 dosis: 2, 3, 4)	DTPa (18)	No	No
Noruega	DTPa (2 dosis: 3, 5)	DTPa (12)	DTPa (7)	No
Polonia	DTPe (3 dosis: 2,3-4,5-6)	DTPe (16-18)	DTPa (6)	No
Portugal	DTPa (3 dosis: 2, 4, 6)	DTPa (18)	DTPa (5-6)	No
Reino Unido	DTPa (3 dosis: 2, 3, 4)	No	DTPa (3-5)	No
República Checa	DTPa (3 dosis: 3, 4, 5)	DTPa (11-18)	DTPa (5)	No
Rumanía	DTPa (3 dosis: 2, 4, 6)	DTPa (12)	DTPa (4)	No
Suecia	DTPa (2 dosis: 3, 5)	DTPa (12)	DTPa (5-7)	dTpa (14-16)
Suiza	DTPa (3 dosis: 2, 4, 6)	DTPa (15-24)	DTPa (4-7)	No
Turquía	DTPa (3 dosis: 2, 4, 6)	DTPa (18-24)	No	No

^a Excepto Asturias, Castilla-La Mancha, Extremadura y País Vasco, que siguen con DTPa.

^b Solo Madrid, Ceuta y Melilla vacunan con dTpa, el resto con dT.

España, la Comunidad de Madrid y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla la recomiendan en sus calendarios de vacunación sistemática. Austria y Francia no utilizan vacunas de baja carga antigénica para la dosis de recuerdo. La edad de administración de esta dosis es variable, entre los 9 y los 17 años de edad, aunque la mayoría la recomiendan a los 14 años.

Algunos países europeos recomiendan también estrategias de vacunación para adultos¹. En Alemania y Francia se indica la vacunación de todos los adultos que hayan recibido la última dosis de vacuna frente a la tos ferina más de 10 años antes, complementada con la estrategia del nido (*cocoon strategy*) y la vacunación del personal sanitario^{83,84}. Bélgica tiene implementada una estrategia activa de *cocoon strategy* ampliada, con vacunación del entorno familiar del niño, de los profesionales sanitarios y de los cuidadores de guardería⁸⁵.

Nuevas estrategias vacunales

Vacunación del adolescente

La infección por *B. pertussis* continúa presente debido a la disminución de la inmunidad adquirida tanto por la vacunación como por el padecimiento de la enfermedad, así como por la menor efectividad de las vacunas acelulares contra la tos ferina y por la potencial contribución de los cambios genéticos en las cepas circulantes de *B. pertussis*⁸⁶. Además, hay que considerar también el reciente aumento en su atención y declaración y las mejoras en su diagnóstico gracias a la disponibilidad de la PCR.

Los adolescentes adquieren la infección y la transmiten al recién nacido y al lactante que todavía no están protegidos por la primovacunación. Esta situación epidemiológica ha hecho que en los últimos años se haya considerado en muchos países la necesidad de optimizar la inmunidad del adolescente utilizando la vacuna dTpa¹. La *Global Pertussis Initiative* recomendó hace ya algunos años, como primer paso para afrontar el problema del desplazamiento de los casos de tos ferina hacia la adolescencia y la edad adulta en los países que han alcanzado amplias coberturas vacunales en la edad infantil, la introducción en el calendario de vacunaciones sistemáticas de la vacuna dTpa en la adolescencia, sustituyendo a la dosis de refuerzo de vacuna dT^{87,88}.

El objetivo primario de esta recomendación es proteger al propio adolescente, y el secundario es disminuir las fuentes de infección por *B. pertussis* en la comunidad y con ello la incidencia de la enfermedad en los otros grupos de edad, en especial en los lactantes menores de 6 meses⁸⁹. Su principal ventaja es que la población diana es fácil de identificar y el programa de inmunización sencillo de aplicar, sobre todo si se realiza en el ámbito escolar; no obstante, la vacunación solo de los adolescentes no proporcionará suficiente protección ni inmunidad de grupo, y los datos sobre la efectividad y la eficiencia de dicha estrategia son escasos, ya que su introducción es relativamente reciente en muchos países. Tras incorporar dicha estrategia en la región del noroeste de Canadá⁹⁰ en octubre de 2000, la incidencia de tos ferina disminuyó de 7,2 casos por 10.000 habitantes en el período 1997–2000, previo al programa, a 1,1 casos por 10.000 en 2001–2004. En British Columbia⁹¹, la vacunación sistemática de los adolescentes de 14–16 años de edad con dTpa se introdujo en 2004, y en 2006 se observó una reducción global del 84% en la incidencia de la enfermedad en este grupo de edad. Sin embargo, aún no hay evidencias de que estos programas de vacunación en la adolescencia tengan un impacto significativo sobre la tos ferina grave del lactante^{92,93}.

La inclusión de la vacuna dTpa en el calendario del adolescente es fácil y no tiene un coste elevado, ya que se trata de sustituir la vacuna dT. La estrategia de vacunación frente a la tos ferina a partir

de los 4–6 años de edad, cuando se administra la quinta y última dosis de DTPa (dTpa en la mayoría de comunidades) en los calendarios de inmunizaciones sistemáticas de España, debe proseguir con la vacuna dTpa en el adolescente. Solo las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla y la Comunidad de Madrid han incluido una sexta dosis con vacuna dTpa a los 14 años de edad, en 2002, 2008 y 2011, respectivamente.

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría incluyó la dosis del adolescente en el calendario de 2005, y a partir de 2012 en la franja de edad de los 11 a los 14 años. En el calendario propuesto para 2013 se recomienda la vacuna combinada de baja carga antigénica frente al tétanos, la difteria y la tos ferina (Tdpa) a los 4–6 años, pero obligatoriamente seguida de otra dosis de Tdpa a los 11–14 años, con preferencia a los 11–12 años⁹⁴.

Si se tiene en cuenta que la inmunidad adquirida por la vacunación disminuye a lo largo del tiempo y a los 5 años de la última dosis menos de la mitad de los vacunados mantienen la protección⁷⁵, este grupo de trabajo considera también que probablemente la mejor edad para administrar dicha dosis es entre los 11 y los 12 años.

Vacunación sistemática del adulto

Los objetivos de la vacunación universal antipertussis de los adultos, como continuación de la vacunación pediátrica, son los siguientes: reducir la morbilidad en los adultos, desarrollar inmunidad de grupo, disminuir la transmisión a los lactantes y reducir la incidencia de la enfermedad en todos los grupos de edad. La estrategia de la vacunación sistemática del adulto tiene, sin embargo, dificultades logísticas y económicas para su aplicación. Entre las principales limitaciones cabe destacar que, a diferencia de los adolescentes, el acceso a esta población es más difícil, lo que conlleva que las coberturas vacunales sean en general bajas. La vacunación frente a la tos ferina se encuentra «indisolublemente» ligada a la vacunación antitetánica y antidiftérica. En los adultos, las políticas de vacunación frente al tétanos varían de unos países a otros: desde dosis de recuerdo decenales, generalmente con Td, hasta 2, una o ninguna dosis (todo ello en ausencia de heridas potencialmente tetanígenas). En España, las recomendaciones del Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad de 2009 contemplan, para las personas correctamente primovacunadas en la infancia, la administración de una única dosis de vacuna Td hacia los 65 años de edad⁹⁵. Esta estrategia, que puede ser adecuada para el tétanos y posiblemente para la difteria, no resuelve —más bien al contrario— el problema de la tos ferina. En este sentido, el recuerdo decenal con vacuna dTpa podría ser una política vacunal a considerar. Así, al menos 2 estudios recientes han mostrado el buen perfil de inmunogenicidad y seguridad, en los adultos, de dosis de recuerdo de vacuna dTpa administradas cada 10 años^{96,97}.

En la ficha técnica de *Boostrix*® se señala que la vacunación repetida frente a la difteria, el tétanos y la tos ferina debe realizarse en los intervalos establecidos en las recomendaciones oficiales, generalmente cada 10 años⁶⁹.

Vacunación del personal sanitario

La vacunación de los profesionales sanitarios que pueden ser fuente de infección para los lactantes, a menudo con unas condiciones de salud previa más precaria (prematuridad, etc.), es una estrategia recomendada en muchos países. En los últimos años se han publicado numerosos brotes nosocomiales de tos ferina^{98–101}, con un número de profesionales sanitarios expuestos muy alto. Se han estimado los costes totales (directos e indirectos) asociados al tratamiento de los casos secundarios y a la profilaxis del personal sanitario y de los pacientes en contacto, con cifras que oscilan entre 69.000 y 263.000 dólares por brote, mucho más que el coste generado por la vacunación con dTpa de todo el personal sanitario

Tabla 8

Estudios publicados sobre la fuente de transmisión de la tos ferina

Autor (año)	País	Casos índice (n)	Fuente identificada (%)	Principal transmisor
Halperin ¹⁰⁷ (1999)	Canadá	1.082	40	Hermanos
Renacoq ¹⁰⁸ (2007)	Francia	1.688	53	Padres
Crowcroft ¹⁰⁶ (2003)	Inglaterra	33	42	Padres
Bisgard ¹⁰⁴ (2004)	Estados Unidos	616	43	Padres
Wendelboe ¹⁰³ (2007)	Multinacional	94	48-78	Padres
Kowalzik ¹⁴ (2007)	Multinacional	99	27	Padres
Iglesias ¹⁵ (2009)	España	52	80	Padres
De Greeff ¹⁰⁵ (2010)	Holanda	201	84	Hermanos
Uriona ¹⁶ (2012)	España	91	56	Padres

que trabajaba en servicios o áreas de riesgo. Se dispone, por tanto, de suficientes evidencias de que los trabajadores de la salud resultan afectados en el curso de los brotes nosocomiales de tos ferina y contribuyen a propagar la enfermedad entre los pacientes que atienden. Habría que priorizar la vacunación de los sanitarios en contacto con población pediátrica. La OMS ha recomendado específicamente la vacunación del personal sanitario, en especial de maternidades y unidades pediátricas, en los países con una alta tasa de transmisión nosocomial¹⁰².

Aunque hay menos evidencia sobre la vacunación de otros profesionales, la inmunización de los trabajadores de guarderías que cuidan a niños menores de 3 años también contribuiría a reducir la infección de estos profesionales y de su papel como fuentes de infección para los niños que cuidan. La vacunación del personal sanitario y de guarderías podría ser considerada en cierto modo como una «ampliación» de la estrategia del nido, centrada en la vacunación de las personas del entorno próximo de la población pediátrica más susceptible.

Estrategia del nido

Diferentes estudios han mostrado que hasta en el 84% de los casos la fuente de infección o caso primario de la tos ferina en el lactante es un conviviente domiciliario, generalmente un miembro de la familia^{13-16,103-108} (tabla 8). Por este motivo, entre las actuales recomendaciones de vacunación contra la tos ferina en algunos países se incluye la administración de una dosis de vacuna dTpa de recuerdo para todas las personas que tienen contacto con un lactante: padres, hermanos, abuelos y cuidadores. Aunque la madre es la transmisora más frecuente, la inmunización solo de las madres después del parto no es suficiente para reducir las infecciones por *B. pertussis* en los lactantes menores de 6 meses¹⁰⁹, y los esfuerzos deben dirigirse a la inmunización de todos los convivientes en el mismo domicilio. La vacunación de los contactos domiciliarios debe realizarse, al menos, 2 semanas antes del nacimiento, en todos los futuros contactos de lactantes menores de 6-12 meses^{47,110-112}. Se ha estimado que cuando la estrategia del nido está bien implementada puede reducir hasta el 70% de los casos de tos ferina en los lactantes menores de 3 meses¹¹³. No obstante, esta estrategia es difícil de realizar por obstáculos logísticos y económicos, como lo demuestran las bajas coberturas alcanzadas en los países que la han implementado, debido a la complejidad de acceder a todas las personas y grupos candidatos a vacunarse, y a los diversos especialistas a quienes corresponde hacerlo (obstetras, médicos de familia, pediatras, especialistas en medicina preventiva, médicos de salud laboral, geriatras...). Las estrategias dirigidas a «grupos de riesgo» (entendiendo como tales a las personas que tienen el riesgo de contagiar al lactante) no alcanzan coberturas tan altas como las vacunaciones sistemáticas. Por tanto, esta estrategia por sí sola es insuficiente para prevenir la morbilidad y la mortalidad de la tos ferina en el lactante pequeño, e influye poco en la disminución de la incidencia global de la enfermedad¹¹⁴.

Los estudios de coste-efectividad de la estrategia del nido son controvertidos: algunos demuestran que la vacunación de los contactos domiciliarios ahorra dinero^{115,116}, pero otros son más críticos y ponen en duda su eficacia por considerarla ineficiente y consumir muchos recursos, estimando que para prevenir una muerte infantil es necesario vacunar por lo menos un millón de padres; para evitar un ingreso en la unidad de cuidados intensivos, 100.000 padres, y para prevenir una hospitalización infantil, más de 10.000 padres necesitarían recibir la vacuna dTpa¹¹⁷. La experiencia de California ha sido demostrativa, al poner en práctica la estrategia del nido en el contexto del brote de tos ferina que en 2010 tuvo una tasa de 435 casos por 100.000 niños menores de 6 meses, con 10 muertes de menores de 3 meses¹¹⁸. Esta estrategia logró un descenso brusco de los casos de tos ferina en California (de 9.154 casos de tos ferina declarados en 2010 a 2.795 casos en 2011) y ha permitido revalorizar en parte la estrategia del nido.

Australia, Francia, Alemania, Canadá, Suiza y Estados Unidos recomiendan la estrategia del nido en sus programas para el control de la tos ferina.

Vacunación precoz en el neonato y en el lactante

Los primeros 3 meses de vida son el período de mayor riesgo de mortalidad por tos ferina, dado que hay una mayor probabilidad para desarrollar el llamado síndrome de la tos ferina maligna. En Estados Unidos, el 80% de las muertes se producen en lactantes menores de 3 meses¹¹⁹. La protección es escasa a esta edad, puesto que aún no han iniciado o completado la primovacuna. Por ello se han investigado diversas estrategias, como la vacunación en los primeros días de vida, para conseguir una protección adecuada lo antes posible. Solo las vacunas frente a la hepatitis B, la BCG y la polio oral están autorizadas para su administración en el período neonatal¹²⁰; la edad mínima de administración de las vacunas frente a la tos ferina actualmente disponibles es de 6 semanas para la primera dosis y de 10 semanas para la segunda.

Se han realizado 2 estudios en los que se administró una dosis de vacuna monovalente antipertúsica acelular al nacimiento y la segunda dosis a los 2-3 meses de edad, con buena respuesta inmunitaria^{121,122}. Sin embargo, el esquema que ha mostrado una mejor respuesta en el período de máximo riesgo consiste en la administración de una dosis de vacuna monocomponente acelular al nacimiento y la segunda al mes de vida¹¹⁹. Solo se dispone de un estudio realizado con vacuna combinada (DTPa) en el período neonatal, y se observó una peor respuesta inmunitaria frente a la pertactina, la toxina pertúsica y la difteria en comparación con el esquema convencional¹²³.

Uno de los posibles inconvenientes de la vacunación temprana sería la interferencia de los anticuerpos maternos, pero actualmente es poco probable que, en ausencia de una dosis de recuerdo materna reciente, las madres transfieran anticuerpos de forma significativa a sus hijos. Tampoco se ha demostrado que la vacunación durante los primeros días de vida produzca una

Tabla 9
Recomendaciones del grupo de trabajo sobre las nuevas estrategias de vacunación frente a la tos ferina

Estrategia	Nuevas estrategias de vacunación frente a la tos ferina		
	Objetivo primario	Objetivo secundario	Población diana
Adolescentes	Reducir la morbilidad en adolescentes y desarrollar inmunidad de grupo	Reducir la transmisión a lactantes	Todos los adolescentes (a los 11-14 años, preferentemente a los 11-12 años)
Adultos	Reducir la morbilidad en adultos y desarrollar inmunidad de grupo	Reducir la transmisión a lactantes	Todos los adultos (cada 10 años)
Personal sanitario	Reducir el riesgo de transmisión nosocomial	Reducir la morbilidad en el personal sanitario	Todo el personal sanitario (prioridad personal de servicios pediátricos y de obstetricia)
Cuidadores de guardería	Reducir la transmisión a lactantes y niños pequeños	Reducir la morbilidad en cuidadores	Todos los cuidadores
Convivientes (estrategia del nido)	Reducir la transmisión a lactantes	Reducir la morbilidad en la familia y convivientes	Contactos familiares y convivientes de recién nacidos (vacunar como mínimo 15 días antes del parto)
Embarazada	Protección a los recién nacidos por paso transplacentario de anticuerpos protectores y reducción del riesgo de transmisión madre-hijo	Reducir la morbilidad en las embarazadas	Todas las embarazadas (tercer trimestre de gestación)

inmunotolerancia a las dosis sucesivas de vacuna, incluso tras la de recuerdo del segundo año de vida¹²⁴.

Vacunación de la embarazada

La vacunación materna durante el embarazo tiene una doble finalidad: en primer lugar, evitar que la mujer adquiera la tos ferina y contagie al neonato, lo que es una forma de estrategia del nido, pero «a tiempo», cosa que no sucede cuando se vacuna en el posparto, cuando la mujer está desprotegida durante al menos 2 semanas; y en segundo lugar, la transmisión pasiva transplacentaria de anticuerpos al feto, que lo protegerán hasta que inicie la primovacuna a los 2-3 meses de edad. Se trata de una forma de inmunización que ofrece una doble protección, a la madre y al recién nacido (protección directa e indirecta)¹²⁵.

En octubre de 2011, los CDC publicaron una nueva recomendación sobre la utilización de la vacuna dTpa: la vacunación de la embarazada a partir de la semana 20 de gestación para proteger al lactante, en especial al menor de 3 meses¹¹⁰. La situación epidemiológica de la tos ferina en Estados Unidos, en concreto durante el año 2010, con importantes brotes, como el de California, que afectó a 10.000 personas, y el aumento del número de muertes en el lactante hasta los 3 meses de edad (en el último decenio se ha multiplicado por 3,5 en relación a la década de 1980: 175 frente a 49), ha obligado a las autoridades sanitarias a reconsiderar la prevención de la tos ferina para proteger al recién nacido y al lactante en los primeros 3 meses de la vida¹²⁶. La estrategia de vacunación de la embarazada, que han incorporado diversos organismos y sociedades, entre ellos el *American College of Obstetricians and Gynecologists*¹²⁷ en marzo de 2012 y la *American Academy of Pediatrics*⁴⁷, es el gran cambio en las medidas preventivas en esta última década. Recientemente, en septiembre de 2012, el Reino Unido ha recomendado de forma excepcional y transitoria la vacunación contra la tos ferina en todas las embarazadas entre las semanas 28 y 38 de gestación como respuesta a la epidemia de tos ferina que están padeciendo¹²⁸.

Aunque la evidencia científica sobre la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna dTpa en la embarazada es escasa, se dispone de datos suficientes sobre el uso de la vacuna dT en gestantes que indican una buena tolerabilidad¹²⁹. La incorporación del componente pertúsico probablemente no incrementa el riesgo de efectos adversos para la madre y el feto.

Se estima que la vida media de los anticuerpos antiptetúsis transferidos es de unas 6 semanas¹¹⁰. Esta estrategia puede ser más efectiva y eficiente que la del nido¹¹⁶ y que la vacunación en el posparto antes del alta hospitalaria¹⁰⁹. Algunos modelos

matemáticos han mostrado una mayor reducción de los casos de tos ferina en los lactantes en los primeros meses de vida con la estrategia de vacunar a las embarazadas que con la estrategia del nido vacunando a madres, padres y abuelos¹³⁰.

La inmunización pasiva que el recién nacido adquiere por el paso transplacentario de anticuerpos IgG específicos se espera que le proteja y modifique la gravedad de la enfermedad durante el período de máximo riesgo, que son los primeros 3 meses de vida, cuando todavía no está protegido por la primovacuna. Además, los anticuerpos maternos no interfieren con la respuesta inmunitaria a las vacunas acelulares que se administran a partir de los 2 meses de edad^{117,130}, aunque puede haber un breve período de tiempo con una menor respuesta vacunal del lactante¹¹⁰. El potencial beneficio de la protección conferida por los anticuerpos maternos en el lactante menor de 3 meses siempre es superior al posible riesgo de que aparezca tos ferina en el lactante mayor por la disminución de la inmunogenicidad de la serie primaria.

La vacunación de la embarazada debe recomendarse junto con la estrategia del nido, vacunando a los futuros contactos del lactante al menos 2 semanas antes del nacimiento¹¹⁰.

Recomendaciones del grupo de trabajo

La situación epidemiológica actual de la tos ferina en España obliga a plantear la necesidad de incorporar nuevas estrategias vacunales para un mejor control de la infección. En la [tabla 9](#) se resumen las nuevas estrategias de vacunación frente a la tos ferina.

Conflicto de intereses

MC ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline y Sanofi Pasteur MSD, y ha colaborado como investigador en ensayos clínicos desarrollados por GlaxoSmithKline y Sanofi Pasteur MSD.

DMP ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline y Sanofi Pasteur MSD.

AGM ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline y Sanofi Pasteur MSD.

FAML ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline y Sanofi Pasteur MSD.

JAF ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline y Sanofi Pasteur MSD.

JMB ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline y Sanofi Pasteur MSD, y ha colaborado como

investigador en ensayos clínicos desarrollados por GlaxoSmithKline y Sanofi Pasteur MSD.

FGR, AGM y LSS declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Zepp F, Heininger U, Mertsola J, Bernatowska E, Guiso N, Roord J, et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:557–70.
- EUVAC-NET pertussis surveillance final report 1998–2002. 2003. [consultado 26 ene 2013]. Disponible en: <http://www.euvac.net/graphics/euvac/pdf/pertussis1.pdf>
- European Centre for Disease Prevention and Control. EUVAC.NET. Pertussis surveillance report 2010. [consultado 26 ene 2013]. Disponible en: <http://www.euvac.net/graphics/euvac/pdf/pertussis.2010.pdf>
- Devine MJ, Bellis MA, Tocque K, Syed Q. Whooping cough surveillance in the north west of England. *Commun Dis Public Health*. 1998;1:121–5.
- Ciofi degli Atti ML, Salmaso S, Bella A, Arigliani R, Gangemi M, Chiamenti G, et al. Pediatric sentinel surveillance of vaccine-preventable diseases in Italy. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:763–8.
- Wiese-Posselt M, Hellenbrand W. Changes to the varicella and pertussis immunisation schedule in Germany 2009: background, rationale and implementation. *Eurosurveillance*. 2010;15:19548.
- De Greeff SC, Mooi FR, Schellekens JF, de Melker HE. Impact of acellular pertussis preschool booster vaccination on disease burden of pertussis in The Netherlands. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:218–23.
- Health Protection Agency. Guidelines for the public health management of pertussis. Updated October, 2012. [consultado 26 ene 2013]. Disponible en: www.hpa.org.uk
- Heininger U, Cherry JD. Pertussis immunisation in adolescents and adults – *Bordetella pertussis* epidemiology should guide vaccination recommendations. *Expert Opin Biol Ther*. 2006;6:685–97.
- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Coberturas de vacunación. Datos estadísticos. [consultado 26 ene 2013]. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>
- Situación de la tos ferina en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España. Año 2009. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. [consultado 18 dic 2011]. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdccc/centros/epidemiologia/pdf/Informetosferinajunio2009.pdf>
- Centro Nacional de Epidemiología. Estado de las enfermedades de declaración obligatoria. BES. 2011;19:247–60.
- García M, Campins M, Roca J, Moraga F, Baquero F, Gené A, et al. *Bordetella pertussis* infection in infants and their household contacts. 4th Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID). Varsovia (Polonia), 1–4 de septiembre de 2005 (abstract book, p. 49).
- Kowalzik F, Barbosa AP, Fernández VR, Carvalho PR, Avila-Agüero ML, Goh DYT, et al. Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:238–42.
- Iglesias S, Martínez X, Codina G, Gorriñ P, Campins M, Moraga-Llop FA. Importancia de la tos ferina en el lactante. Justificación de una nueva estrategia para su prevención. En: De Juanes JR, editor. XVII Jornadas Internacionales sobre Actualización en Vacunas, 2009. Madrid: ASFORISP; 2009. p. 53–60.
- Uriona S, Martínez X, Campins M, Codina G, Ferrer A, Rodrigo JA, et al. Estudio de contactos de casos pediátricos de tos ferina en un hospital de tercer nivel de Barcelona. *Med Clin (Barc)*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.09.017>.
- Salleras L, editor. Vacunaciones del adolescente. Barcelona: Masson; 2003. p. 931–46.
- Salleras L, Domínguez A. Políticas vacunales oficiales en España. En: Plotkin SA, Picazo JJ, Offit PA, editores. Vacunas. 1.ª ed Madrid: Acindes; 2007. p. 1411–36.
- Moraga F, Roca J, Méndez C, Rodrigo C, Pineda V, Martínez A, et al. Epidemiology and surveillance of pertussis among infants in Catalonia, Spain, during 1997–2001. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:510–3.
- Servei de Vigilància Epidemiològica de la Direcció de Salut Pública. Resultats del programa pilot de vigilància de la tos ferina a Catalunya. Butlletí Epidemiològic de Catalunya. 2005;26:1–8.
- Romero M, Domínguez A, Cardena N, Carmona G, Codina G, Fuentes M, and the Catalonia Pertussis Working Group. Detection of cases of pertussis by a surveillance programme: revaccination concerns. Fifth World Congress on Vaccines, Immunization and Immunotherapy (WCVII 2006 CANADA). Montreal, 6–9 november 2006; poster P-1.1.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Clasificación internacional de enfermedades, 9.ª revisión modificación clínica. Madrid: MSC; 1994.
- Tozzi AE, Pandolfi E, Celentano LP, Massari M, Salmaso S, Ciofi degli Atti ML. Comparison of pertussis surveillance systems in Europe. *Vaccine*. 2007;25:291–7.
- Gil Prieto R, Moraga-Llop FA, Santos JM, Álvaro A, Gil A. Epidemiología de las hospitalizaciones atribuibles a tos ferina en niños menores de 12 meses en España (1999–2005). *Vacunas*. 2009;10:32–6.
- Gil A, Oyaguez I, Carrasco P, González A. Hospital admissions for pertussis in Spain, 1995–1998. *Vaccine*. 2001;19:4791–4.
- Santos JM, Gil R, Álvaro A, Gil A. Epidemiología de las hospitalizaciones atribuibles a infección por *Bordetella pertussis* en población general en España, 1999–2005. *Vacunas*. 2008;9:50–6.
- Hewlett EL. Género *Bordetella*. En: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, editores. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 7.ª ed Madrid: Elsevier; 2011.
- Ghanaie RM, Karimi A, Sadeghi H, Esteghamti A, Falah F, Armin S, et al. Sensitivity and specificity of the World Health Organization pertussis clinical case definition. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e1072–5.
- World Health Organization. Recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Immunization surveillance, assessment and monitoring. WHO; 2003. [consultado 26 ene 2013]. Disponible en: http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/pertussis_surveillance/en/index.html
- Faulkner A, Skoff T, Martin S, Cassiday P, Tondella ML, Liang J, et al. Pertussis. En: Roush SW, McIntyre L, Baldy LM, editores. Centers for Disease Control and Prevention. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. 5th ed. 2012. [consultado 26 ene 2013]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/index.html>
- Cherry JD, Tan T, Wirsing von König CH, Forsyth KD, Thisyakorn U, Greenberg D, et al. Clinical definitions of pertussis: summary of a global pertussis initiative roundtable meeting, February 2011. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1756–64.
- Levene I, Wacogne I. Question 3. Is measurement of the lymphocyte count useful in the investigation of suspected pertussis in infants? *Arch Dis Child*. 2011;96:1203–5.
- Tozzi AE, Celentano LP, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S. Diagnosis and management of pertussis. *CMAJ*. 2005;172:509–15.
- Zouari A, Smaoui H, Kechrid A. The diagnosis of pertussis: which method to choose. *Crit Rev Microbiol*. 2012;38:11–21.
- Grupo de expertos en vacunación contra la tos ferina. Consenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la infección por *Bordetella pertussis*. *Salud Publica Mex*. 2011;53:57–65.
- Guiso N, Wirsing von König CH, Forsyth K, Tan T, Plotkin SA. The Global Pertussis Initiative: report from a round table meeting to discuss the epidemiology and detection of pertussis. Paris, France, 11–12 January 2010. *Vaccine*. 2011;29:1115–21.
- Plotkin SA. The Global Pertussis Initiative: process overview. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24 Suppl:S7–9.
- Centers for Disease Control, Prevention (CDC). Best practices for health care professionals on the use of polymerase chain reaction (PCR) for diagnosing pertussis. 2011. Atlanta, GA: CDC; 2011. Disponible en: <http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-pcr-bestpractices.html>
- Lanotte P, Plouzeau C, Burucoa C, Grélaud C, Guillot S, Guiso N, et al. Evaluation of four commercial real-time PCR assays for detection of *Bordetella* spp in nasopharyngeal aspirates. *Clin Microbiol*. 2011;49:3943–6.
- Abu Raya B, Bamberger E, Gershtein R, Peterman M, Srugo I. The laboratory diagnosis of *Bordetella pertussis* infection: a comparison of semi-nested PCR and real-time PCR with culture. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:619–22.
- Espy MJ, Uhl JR, Sloan LM, Buckwalter SP, Jones MF, Vetter EA, et al. Real-time PCR in clinical microbiology: applications for routine laboratory testing. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:165–256.
- Roorda L, Buitenvoort J, Ossewaarde JM, van der Zee A. A real-time PCR assay with improved specificity for detection and discrimination of all clinically relevant *Bordetella* species by the presence and distribution of three insertion sequence elements. *BMC Res Notes*. 2011;4:11.
- Tatti KM, Sparks KN, Boney KO, Tondella ML. Novel multitarget real-time PCR assay for rapid detection of *Bordetella* species in clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 2011;49:4059–66.
- Guiso N, Berbers G, Fry NK, He Q, Riffelmann M, Wirsing von König CH, EU Pertussis group. What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:307–12.
- Srinivasan R, Yeo TH. Are new macrolides effective in eradicating carriage of pertussis. *Arch Dis Child*. 2005;90:322–4.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended antimicrobial agents for treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines. *MMWR*. 2005;54:1–16.
- American Academy of Pediatrics. Pertussis (whooping cough). En: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editores. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 553–66.
- National Advisory Committee on Immunization. National consensus conference on pertussis. Toronto, Canada, May 25–28, 2002. *Can Commun Dis Rep*. 2003;2953:23.
- Dodhia H, Crowcroft NS, Bramley JC, Miller E. UK guidelines for use of erythromycin chemoprophylaxis in persons exposed to pertussis. *J Public Health Med*. 2002;24:200–6.
- Langley JM, Halperin SA, Boucher FD, Smith B, Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC). Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. *Pediatrics*. 2004;114:e96–101.
- Lebel MH, Mehra S. Efficacy and safety of clarithromycin versus erythromycin for the treatment of pertussis: a prospective, randomized, single blind trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:1149–54.
- Devasia RA, Jones TF, Collier B, Schaffner W. Compliance with azithromycin versus erythromycin in the setting of a pertussis outbreak. *Am J Med Sci*. 2009;337:176–8.

53. Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). Cochrane Database Syst Rev. 2007; 3:CD004404. [consultado 26 ene 2013]. Disponible en: <http://summaries.cochrane.org/CD004404>
54. Bowen AC, Ferson MJ, Craudins LV, Palasanthiran P. Pertussis prevention and treatment: a call for wider access to azithromycin. Med J Aust. 2009;190:388–9.
55. Hauben M, Amsden GW. The association of erythromycin and infantile hypertrophic pyloric stenosis: causal or coincidental. Drug Saf. 2002;25:929–42.
56. Edwards KM, Decker MD. Vacuna anti-tos ferina. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Picazo JJ, editores. Vacunas. 1.^a ed. Madrid: ACINDES; 2007. p. 481–543.
57. Edwards KM, Meade BD, Decker MD, Reed GF, Rennels MB, Steinhoff MC, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: overview and serologic response. Pediatrics. 1995;96:548–57.
58. Stehr K, Cherry JD. A comparative efficacy trial in Germany in which infants received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP (DTP) vaccine or DT vaccine. Dev Biol Stand. 1997;89:58–62.
59. Cherry JD, Heininger U, Richards DM, Storsaeter J, Gustafsson L, Ljungman M, et al. Antibody response patterns to *Bordetella pertussis* antigens in vaccinated (primed) and unvaccinated (unprimed) young children with pertussis. Clin Vaccine Immunol. 2010;17:741–7.
60. Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. Cochrane Database Syst Rev. 2012;3:CD001478.
61. Watanabe M, Nagai M. Acellular pertussis vaccines in Japan: past, present and future. Expert Rev Vaccines. 2005;4:173–84.
62. Hallander HO, Gustafsson L. Efficacy and effectiveness of acellular pertussis vaccines: a 20-year Swedish experience. Expert Rev Vaccines. 2009;8:1303–7.
63. Nilsson L, Lepp T, von Segebaden K, Hallander H, Gustafsson L. Pertussis vaccination in infancy lowers the incidence of pertussis disease and the rate of hospitalization after one and two doses: analysis of 10 years of pertussis surveillance. Vaccine. 2012;30:3239–47.
64. Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, Rennels MB, Pichichero ME, Englund JA, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. Pediatrics. 1995;96:557–66.
65. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. Vaccine. 2003;21:2003–14.
66. Johns TL, Hutter GE. New combination vaccines: DTaP-IPV (Kinrix) and DTaP-IPV/Hib (Pentacel). Ann Pharmacother. 2010;44:515–23.
67. Plotkin SA, Liese J, Madhi SA, Ortiz E. A DTaP-IPV/RPR-T vaccine (Pentaxim): a review of 16 years' clinical experience. Expert Rev Vaccines. 2011;10:981–1005.
68. Zepp F, Schmitt HJ, Cleerhout J, Verstraeten T, Schuerman L, Jacquet JM. Review of 8 years of experience with Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib hexavalent vaccine). Expert Rev Vaccines. 2009;8:663–78.
69. Ficha técnica de Boostrix®. [consultado 26 ene 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63993&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
70. Van der Wielen M, van Damme P, Joosens E, François G, Meurice F, Ramalho A. A randomised controlled trial with a diphtheria-tetanus acellular pertussis (dTpa) vaccine in adults. Vaccine. 2000;18:2075–82.
71. Bartlett I, Jungert J, Lugauer S, Stehr K, Heininger L. Immunogenicity and reactivity of a single dose of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis component vaccine (DTaP) compared to a diphtheria-tetanus toxoid (Td and a diphtheria toxoid vaccine (d) in adults. Vaccine. 2000;19:1317–45.
72. McIntyre PF, Turnbull FM, Egan AM, Burgess MA, Wolter JM, Schuerman LM. High levels of antibody in adults three years after vaccination with a reduced antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine. Vaccine. 2004;23:380–5.
73. Le T, Cherry JD, Chang SJ, Knoll MD, Lee ML, Barenkamp S, et al. Immune responses and antibody decay after immunization of adolescents and adults with an acellular pertussis vaccine: the APERT Study. J Infect Dis. 2004;190:535–44.
74. Zepp F, Knuf M, Habermehl P, Mannhardt-Laakmann W, Howe B, Friedland LR. Safety of reduced-antigen-content tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in adolescents as a sixth consecutive dose of acellular pertussis-containing vaccine. J Pediatr. 2006;149:603–10.
75. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. N Engl J Med. 2012;367:1012–9.
76. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Keitel W, Edwards K. *Bordetella pertussis* infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized acellular pertussis vaccine trial (APERT). Clin Infect Dis. 2006;43:151–7.
77. Meyer CU, Habermehl P, Knuf M, Hoet B, Wolter J, Zepp F. Immunogenicity and reactivity of acellular pertussis booster vaccines in children. Hum Vaccin. 2008;4:203–9.
78. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Lee H, Treanor J, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. N Engl J Med. 2005;353:1555–63.
79. Ficha técnica de Triaxis®. [consultado 26 ene 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71870&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
80. Robbins JB, Schneerson R, Keith JM, Miller MA, Kubler K, Trolfors B. Pertussis vaccine: a critique. Pediatr Infect Dis J. 2009;28:237–41.
81. European Centre for Disease Prevention and Control. Pertussis vaccination overview in European countries. [consultado 30 oct 2012]. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/euvac/schedules/Pages/pertussis_schedule.aspx
82. WHO. Countries in the world with Tdpa vaccine in adolescents. [consultado 30 oct 2012]. Disponible en: http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/ScheduleResult.cfm
83. Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut/Stand Juli 2009. Epidemiol Bull. 2009;30:279–98.
84. Vaccination schedules and recommendations from the Haut Conseil de la Santé publique in France. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire. 2009;16:17:146–76.
85. Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination anticoquelucheuse (fichier 8547). Vaccination de l'adulte. 2009. [consultado 20 oct 2012]. Disponible en: <http://www.belgium.be/en/health/>
86. Cherry JD. Epidemic Pertussis in 2012 — The Resurgence of a Vaccine-Preventable Disease. NEJM. 2012;367:785–7.
87. Campins-Martí M, Cheng HK, Forsyth K, Guiso N, Halperin S, Huang LM, et al. Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunization: rationale and strategies for consideration. Vaccine. 2001;20:641–6.
88. Forsyth KD, Campins-Martí M, Caro J, Cherry JD, Greenberg D, Guiso N, et al. New pertussis vaccination strategies beyond infancy: recommendations by the Global Pertussis Initiative. Clin Infect Dis. 2004;39:1802–9.
89. Campins M, Moraga FA. Vacunación frente a la tos ferina en el adolescente y el adulto. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26 Supl 1:12–9.
90. Kandola K, Lea A, White W, Santos M. A comparison of pertussis rates in the Northwest Territories: pre- and postacellular pertussis vaccine introduction in children and adolescents. Can J Infect Dis Microbiol. 2005;16:271–4.
91. Greenberg D, Doemland M, Bettinger J, Scheifele D, Halperin S, IMPACT Investigators. Epidemiology of pertussis and *Haemophilus influenzae* type b disease in Canada with exclusive use of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* type b pediatric combination vaccine and an adolescent-adult tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine. Implications for disease prevention in the United States. Pediatr Infect Dis J. 2009;28:521–8.
92. World Health Organization. SAGE. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2010 — conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol Rec. 2010;85:197–212.
93. Quinn HE, McIntyre PB. The impact of adolescent pertussis immunization, 2004–2009: lessons from Australia. Bull World Health Organ. 2011;89:666–74.
94. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Barrio Corrales F, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Raut JM, et al. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, España. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2013. An Pediatr (Barc). 2013;78:59.e1–59.e27.
95. Vacuna de difteria y tétanos. Vacunación en adultos. Recomendaciones. Ministerio de Sanidad y Política Social. Febrero 2009. [consultado 26 ene 2013]. Disponible en: http://www.msp.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2009.pdf
96. 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 pertussis vaccine in young adults. Clin Infect Dis. 2010;51:656–62.
97. Booy R, van der Meeren O, Ng SP, Celzo F, Ramakrishnan G, Jacquet JM. A decennial booster dose of reduced antigen content diphtheria, tetanus, acellular pertussis vaccine (Boostrix™) is immunogenic and well tolerated in adults. Vaccine. 2010;29:45–50.
98. Bonmarin I, Poujol I, Levy-Bruhl D. Nosocomial infections and community clusters of pertussis in France, 2000–2005. Euro Surveill. 2007;12:E11–2.
99. Spearing NM, Horvath RL, McCormack JG. Pertussis: adults as a source in health-care settings. Med J Australia. 2002;177:568–9.
100. Ward A, Caro J, Bassinet L, Housset B, O'Brien JA, Guiso N. Health and economic consequences of an outbreak of pertussis among healthcare workers in a hospital in France. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005;26:288–92.
101. Calugar A, Ortega-Sánchez I, Tiwari T, Oakes L, Jahre J, Murphy T. Nosocomial pertussis: costs of an outbreak and benefits of vaccinating health care workers. Clin Infect Dis. 2006;42:981–8.
102. WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2010;85:385–400.
103. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret DD, Gaudelus J, Gerber M, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:293–9.
104. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, et al. Infant pertussis: who was the source. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:985–9.
105. De Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, Verbakel JM, Peeters MF, Heuvelman CJ, et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. Clin Infect Dis. 2010;50:1339–45.
106. Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, Spicer L, Britto J, Mok Q, et al. Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. Arch Dis Child. 2003;88:802–6.
107. Halperin SA, Wang EE, Law B, Mills E, Morris R, Déry P, et al. Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991–1997: report of the Immunization Monitoring Program-Active (IMPACT). Clin Infect Dis. 1999;28:1238–43.
108. Bonmarin I, Levy-Bruhl D, Baron S, Guiso N, Njamkepo E, Caro V, Renacoq participants. Pertussis surveillance in French hospitals: results from a 10 year period. Euro Surveill. 2007;12:34–8.
109. Castagnini LA, Healy CM, Rench MA, Wootton SH, Muñoz FM, Baker CJ. Impact of maternal postpartum tetanus and diphtheria toxoids and acellular pertussis immunization on infant pertussis infection. Clin Infect Dis. 2012;54:78–84.

110. Centers for Disease Control and Prevention (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;60:1424–6.
111. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Implementation of cocooning against pertussis in a high-risk population. *Clin Infect Dis*. 2011;52:157–62.
112. Moraga-Llop FA, Campins Martí M. Tos ferina: ¿conocemos su incidencia real y cómo controlarla? En: Campins Martí M, Moraga Llop FA, editores. *Vacunas*. Barcelona: Prous Science; 2005. p. 9–23.
113. Forsyth KD, Wirsing von König CH, Tan T, Caro J, Plotkin S. Prevention of pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine*. 2007;25:2634–42.
114. World Health Organization. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and cellular 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). *Wkly Epidemiol Rec*. 2011;60:1424–7.
115. Coudeville L, van Rie A, Getsios D, Caro JJ, Crépey P, Nguyen VH. Adult vaccination strategies for the control of pertussis in the United States: an economic evaluation including the dynamic population effects. *PLoS One*. 2009;4:e6284.
116. Westra TA, de Vries R, Tamminga JJ, Sauboin CJ, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis of various pertussis vaccination strategies primarily aimed at protecting infants in The Netherlands. *Clin Ther*. 2010;32:1479–95.
117. Skowronski DM, Janjua NZ, Tsafack EPS, 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;54:318–27.
118. Healy CM, Baker CJ. Infant pertussis: what to do next. *Clin Infect Dis*. 2012;54:328–30.
119. Wood N, McIntyre P, Marshall H, Robertson D. Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:209–15.
120. Wood N, Siegrist CA. Neonatal immunization: where do we stand. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24:190–5.
121. Belloni C, de Silvestri A, Tinelli C, Avanzini MA, Marconi M, Strano F, et al. Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth. *Pediatrics*. 2003;111:1042–5.
122. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, et al. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr*. 2008;152:655–60.
123. Halasa N, O'Shea A, Shi J, LaFleur BJ, Edwards KM. Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus and acellular pertussis vaccine. *J Pediatr*. 2008;153:327–32.
124. Knuf M, Schmitt HJ, Jacquet JM, Collard A, Kieninger D, Meyer CU, et al. Booster vaccination after neonatal priming with acellular pertussis vaccine. *J Pediatr*. 2010;156:675–8.
125. Gall SA, Poland GA. A maternal immunization program (MIP): developing a schedule and platform for routine immunization during pregnancy. *Vaccine*. 2011;29:9411–3.
126. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis (whooping cough) vaccination. [consultado 26 ene 2013]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/pertussis/default.htm>
127. American College of Obstetricians and Gynecologists. Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. Committee opinion No. 521. *Obstet Gynecol*. 2012;119:690–1.
128. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Temporary programme of pertussis (whooping cough) vaccination of pregnant women, September 27th 2012. [consultado 26 ene 2013]. Disponible en: <https://www.wp.dh.gov.uk/publications/files/2012/09/CMO-Pertussis-27-09-2012-FINAL.pdf>
129. Zheteyeva YA, Moro PL, Tepper NK, Rasmussen SA, Barash FE, Revzina NV, et al. Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207:e1–7.
130. Garret A. Meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Decision and cost-effectiveness analysis: maternal vaccination and cocooning. Atlanta, Georgia. June 22–23, 2011.