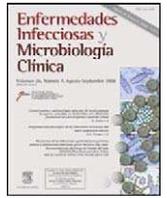


Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Nuevas perspectivas de la tos ferina en el siglo XXI. ¿Estamos fracasando en su control?

New perspectives on whooping cough in the XXI century. Are we failing to control it?

Fernando A. Moraga-Llop^{a,*} y Magda Campins-Martí^b

^a Área Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Tos ferina:

«La tos de los 100 días.»

A pesar de haberse implantado la vacunación sistemática anti-pertussis en todo el mundo, con coberturas del 82% en los niños menores de 1 año en 2008, la tos ferina continúa siendo un problema de salud pública y es una enfermedad endémica en muchos países, incluso en aquellos con altas coberturas vacunales. En España, donde la tos ferina también es una enfermedad reemergente, las coberturas son muy amplias: en el año 2009, del 95,9% para las tres primeras dosis del primer año de vida, del 94,1% para la cuarta dosis y del 88,3% para la quinta de los 4-6 años¹.

La Organización Mundial de la Salud estima que en 2008 hubo alrededor de 16 millones de casos y 195.000 muertes por tos ferina en el mundo, pero más del 95% correspondió a países en desarrollo². Actualmente, la tos ferina ocupa el quinto lugar como causa de muerte en los niños menores de 5 años por enfermedades prevenibles por vacunas, después de las infecciones neumocócicas, el sarampión, la gastroenteritis por rotavirus y las infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b, y representa un 11% del total³. La incidencia de la enfermedad en los países desarrollados ha aumentado en dos grupos de edad: los lactantes y los adolescentes y adultos; es la llamada distribución bipolar en este nuevo patrón epidemiológico de la tos ferina. En los lactantes se asocia a una alta tasa de complicaciones y puede ser letal, mientras que en la edad adulta la morbilidad es importante, aunque raras veces lleva a la muerte, pero es un reservorio importante para transmitir la infección a recién nacidos y lactantes de menos de 6 meses de edad, todavía no inmunizados o sin haber completado la primovacuna-ción.

La tos ferina se presenta a menudo en el adolescente y en el adulto como una tos prolongada, con una prevalencia entre el 12,4 y el 26% en los pacientes con tos de más de 2 semanas de duración⁴. Sin embargo, en ocasiones adopta un cuadro clínico similar al del paciente pediátrico, con apnea después de la tos, estridor inspiratorio y vómitos postúsígenos⁵.

En los últimos 25 años, en Estados Unidos⁶ y de forma no tan evidente en Europa⁷, con variaciones entre países, se viene observando una reemergencia de la tos ferina, aun siendo una enfermedad inmunoprevenible desde 1940 gracias a la vacuna triple bacteriana (DTP, difteria-tétanos-pertussis). La vacunación sistemática se implementó en España en 1965, con la vacuna de células enteras (Pe), que fue sustituida por la acelular (Pa) a partir de 1998.

En España, la tos ferina es una enfermedad de declaración obligatoria, numérica desde 1982 e individualizada desde 1997. A pesar de no haberse observado la tendencia creciente americana, hay que tener en cuenta la importante infradeclaración y el bajo índice de sospecha de la enfermedad, sobre todo en los adolescentes y los adultos. Según un estudio retrospectivo de las hospitalizaciones por tos ferina en los niños menores de 12 meses en 11 hospitales de Cataluña, que atienden a más del 90% de la población pediátrica, realizado entre 1997 y 2001, la infradeclaración fue de al menos un 36,4%, y todavía sería mayor si se considerase también la atención primaria⁸. En el brote de tos ferina que Torres et al⁹ publican en este número de ENFERMEADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA, el 36,7% de los casos no se hubiese declarado, ya que se detectaron mediante llamada telefónica a las familias de los niños asistentes a las colonias donde se inició el brote.

La reemergencia de la tos ferina en los últimos años se ha acompañado de un incremento del número de brotes, como el que ahora comentamos⁹. En los informes de los brotes epidémicos declarados en Cataluña correspondientes a los años 2007 y 2008, los de tos ferina suponen el 10% del total de cada año y ocupan el tercer lugar, después de la toxiinfección alimentaria y la tuberculosis pulmonar^{10,11}. Hay que destacar que en enero de 2011 se detectó un brote importante en Gerona, localizado en la comarca del Pla de l'Estany, que afectó a 101 personas del total de los 237 casos declarados en todas las comarcas gerundenses (datos provisionales del primer semestre, Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Servicios Territoriales de Salud de Gerona), cifras que destacan sobre los 0 y 58 casos comunicados en el año 2010, respectivamente. En Estados Unidos se han producido recientemente varios brotes (California, Michigan, Ohio), entre los que destaca el de California del año 2010, con 9.477 casos notificados, un número que no se alcanzaba desde hacía más de 60 años (9.394 en 1947)¹².

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fmoraga@acmcb.es (F.A. Moraga-Llop).

En todos los brotes se observa que los adolescentes son uno de los principales grupos afectados. El aumento de la población de adolescentes y adultos susceptibles se debe a la disminución de su inmunidad, vacunal o natural, con el tiempo transcurrido desde la inmunización o el padecimiento de la enfermedad. Además, el descenso de la incidencia de la infección en el primer decenio de la vida, debido a las excelentes coberturas de vacunación, ha originado una menor circulación de *Bordetella pertussis*, y también, por tanto, la ausencia del efecto *booster* en el adolescente y el adulto, como sucedía en la era prevacunal. La inmunidad vacunal disminuye con el tiempo y desaparece transcurridos 4 a 12 años desde la última dosis, que actualmente se administra a los 4 a 6 años de edad en España, por lo que al llegar a la adolescencia y la edad adulta se ha perdido la inmunidad y los individuos son susceptibles¹³. También hay que tener en cuenta que la eficacia de las vacunas acelulares (DTPa) es variable, pues oscila, según diversos estudios, entre el 74% (intervalo de confianza del 95% [IC del 95%]: 51%-86%) y el 88,7% (IC del 95%: 76,6%-94,6%)¹⁴, por lo que es posible observar casos de tos ferina en niños pequeños bien vacunados.

Otros factores que también pueden haber contribuido son un mayor índice de sospecha y de reconocimiento clínico por parte de los médicos, una mejor vigilancia epidemiológica y de declaración de la enfermedad, y el progreso alcanzado en el diagnóstico microbiológico con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, que tiene unas mejores sensibilidad y rentabilidad que el cultivo convencional y proporciona el resultado con más rapidez. Según un estudio realizado en nuestro centro en el periodo 2005-2008, el cultivo sólo fue positivo en el 56% de los casos de tos ferina confirmados por PCR¹⁵.

El incremento de la incidencia de tos ferina en el lactante, que por su edad no ha iniciado la vacunación o no ha completado la primovacunación, se asocia al contagio domiciliario, a través de un adolescente o un adulto, que casi siempre presenta una tos prolongada no diagnosticada. En el mencionado estudio¹⁵, llevado a cabo en nuestro centro para investigar quién contagió a los lactantes ingresados por tos ferina, el caso primario se encontró en el 80% de los afectados. El 83% eran contactos domiciliarios, con la siguiente distribución familiar: padres 44%, tíos 17%, abuelos 15% y hermanos 7%, y en los 3 años posteriores los hallazgos han sido similares (datos no publicados). El estudio de contactos es fundamental para romper la cadena de transmisión y avanzar en el conocimiento de los nuevos patrones epidemiológicos de la infección, y en su prevención.

Ante la reemergencia de la tos ferina debemos preguntarnos si no estamos fracasando en su control y si, por tanto, son necesarias nuevas estrategias preventivas en un momento en que se dispone de una vacuna con baja carga antigénica para el adolescente y el adulto, la dTpa (toxóide diftérico tipo adulto, toxoide tetánico y componente pertúsico acelular de baja carga antigénica).

La estrategia de vacunación frente a la tos ferina a partir de los 4-6 años de edad, cuando se administra la última dosis de DTPa en los calendarios de inmunizaciones sistemáticas de España, debería proseguir con la vacuna dTpa en el adolescente. Sólo las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla, desde 2002 y 2008, respectivamente, han incluido en su calendario una sexta dosis con dTpa a los 14 años de edad¹⁶. El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría incluyó la dosis del adolescente en el calendario de 2005¹⁵. Por último, la Comunidad de Madrid acaba de sustituir (1 de junio de 2011) la vacuna dT de los 14 años por la vacuna dTpa¹⁶. Este cambio en el calendario del adolescente es fácil y no tiene un coste elevado, ya que se trata de sustituir la vacuna dT por la dTpa. Esta estrategia se sigue en muchos países, como Alemania, Austria, Bélgica, Finlandia, Francia, Italia, Australia, Canadá y Estados Unidos^{17,18}.

El objetivo primario de la vacunación con dTpa es proteger al adolescente y al adulto, y el secundario es disminuir el reservo-

rio de *B. pertussis* en la comunidad y con ello la incidencia de tos ferina en otros grupos de edad, en especial el lactante menor de 6 meses. La prevención de la tos ferina mediante la vacunación debe continuar en el adulto y de forma prioritaria en los siguientes grupos: padres, familiares y convivientes de lactantes (contactos domiciliarios), personal sanitario (en especial de áreas pediátricas), cuidadores de guarderías y de otras instituciones donde haya lactantes, y también los adultos con factores de riesgo de padecer formas graves de la enfermedad y sus convivientes. Las personas pertenecientes a los tres primeros grupos configuran la denominada estrategia del nido¹⁹, o *cocoon strategy*²⁰, para la prevención de la tos ferina en el lactante que por su edad todavía no ha podido protegerse mediante la vacunación. El Consensus Group on Pertussis Immunisation ya recomendó en el año 2001 la vacunación universal de los adolescentes y la selectiva de aquellos adultos con más probabilidades de estar en contacto con lactantes¹⁷.

Sin embargo, como ocurre con otras vacunas, las estrategias dirigidas a grupos de riesgo no logran alcanzar amplias coberturas e influyen poco en la disminución de la incidencia de la enfermedad. La Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene recomendó, en el calendario del adulto de 2007 de forma pionera, y lo ratificó en el de 2009, sustituir la primera dosis de recuerdo de vacuna dT por la dTpa²¹. La Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología también recomienda esta vacuna para las personas de edad avanzada. La vacunación sistemática del adulto es, seguramente, la estrategia más efectiva.

Por último, además de estas estrategias señaladas se están investigando otros enfoques preventivos, como son la vacunación de la embarazada y del recién nacido, y nuevas vacunas.

La vacunación de la mujer en el segundo o tercer trimestre de la gestación se está valorando en cuanto a seguridad, concentraciones de anticuerpos en el lactante y respuesta de este a la vacunación sistemática posterior. Es muy importante la vacunación de la mujer en edad fértil, antes del embarazo, para disminuir la probabilidad de adquirir la enfermedad y transmitirla al recién nacido, formando parte de la estrategia del nido. Si no se vacuna en el embarazo, la vacunación en el puerperio, antes del alta del hospital, es otra estrategia, pero insuficiente por ser tardía para proteger al recién nacido²².

La vacunación del recién nacido ha demostrado ser inmunógena y segura, pero su eficacia no se ha probado²³, y no protegería durante el periodo de máximo riesgo, que son los primeros 60 días de vida.

Otro reto importante en la prevención de la tos ferina es la obtención de vacunas más efectivas²⁴⁻²⁷, que se correspondan con las características antigénicas de las cepas circulantes de *B. pertussis* debido a las variaciones y los cambios genéticos, y a las adaptaciones naturales que se han producido en ellas por la vacunación^{24,25}. También se ha observado la emergencia de cepas con una mayor producción de toxina pertúsica²⁶. La aparición de tos ferina en los niños bien vacunados, como se comenta en el artículo de Torres et al⁹ y que estamos observando en el último año, podría explicarse por la disminución de la efectividad vacunal debida a la divergencia antigénica entre las cepas circulantes de *B. pertussis* y los componentes de las vacunas actuales.

Nuevas estrategias y nuevas vacunas pueden ayudar a un mejor control de la tos ferina para evitar su reemergencia. Mientras tanto, lo más razonable y efectivo es la revacunación universal del adolescente y del adulto, cada 10 años^{28,29}, con la vacuna dTpa: otra inmunización que va más allá de la infancia. Queda por ver si se logra alcanzar elevadas coberturas; si es así, como afirma Cherry en un reciente editorial⁶, la tos ferina podría ser controlada y quizás eliminada, al igual que se ha conseguido con la difteria y el tétanos en muchos países. Es un reto importante en la prevención de una enfermedad infecciosa que se conoce desde hace siglos.

Bibliografía

- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Coberturas de vacunación. Datos estadísticos [consultado 25 Jul 2011]. Disponible en: <http://www.msp.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>.
- Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*. 2010;375:1969–87.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine preventable deaths and the global immunization vision and strategy, 2006–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55:511–5.
- Campins M, Moraga-Llop FA. Vacunación frente a la tos ferina en el adolescente y el adulto. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26 Supl 1:12–9.
- De Serres G, Shadmani R, Duval B, Boulianne N, Déry P, Fradet MD, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis*. 2000;182:174–9.
- Cherry JD. The present and future control of pertussis. *Clin Infect Dis*. 2010;51:663–7.
- Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:761–5.
- 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.
- Torres J, Godoy P, Artigues A, Codina G, Bach P, Mòdol I, et al. Brote de tos ferina con elevada tasa de ataque en niños y adolescentes bien vacunados. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:564–7.
- Servei de Vigilància Epidemiològica de la Direcció General de Salut Pública del Departament de Salut. Brots epidèmics declarats a Catalunya l'any 2007. *BEC But Epidemiol Cat*. 2009; 30:67–82.
- Servei de Vigilància Epidemiològica de la Direcció General de Salut Pública del Departament de Salut. Brots epidèmics declarats a Catalunya l'any 2008. *BEC But Epidemiol Cat*. 2010; 31:15–30.
- Centers for Disease Control and Prevention [consultado 25 Jul 2011]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/pertussis/>.
- Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:S58–61.
- Pertussis vaccines: WHO position paper. *WER*. 2010; 85:385–400.
- Iglesias S, Martínez X, Codina G, Gorrioz 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, J.R., editor. XVII Jornadas Internacionales sobre Actualización en Vacunas, 2009. Madrid: ASFORISP; 2009. p. 53–60.
- Asociación Española de Vacunología. Calendario de vacunación [consultado 25 Jul 2011]. Disponible en: <http://www.vacunas.org/es/calendario-vacunacion>.
- 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.
- Zepp F, Heining 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.
- Moraga-Llop FA, Campins Martí M. Tos ferina: ¿conocemos su incidencia real y cómo controlarla? En: Campins Martí, Moraga Llop FA, editores. *Vacunas 2005*. Barcelona: Prous Science; 2005. p. 9–23.
- Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Implementation of cocooning against pertussis in a high-risk population. *Clin Infect Dis*. 2011;52:157–62.
- Salleras L, Campins M, Castrodeza J, Domínguez A, Domínguez V, Fernández-Crehuet S, et al. Calendario de vacunaciones sistemáticas del adolescente y el adulto recomendado por la Sociedad de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (actualización del año 2009). *Vacunas*. 2010;11 Supl 2:204–15.
- Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices. June 22–23, 2011 [consultado 25 Jul 2011]. Disponible: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/slides-jun11.htm>.
- Wood N, McIntyre P, Marshall H, Robertson T. Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:209–15.
- Heining U. Update on pertussis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:163–73.
- Mooi FR. Bordetella pertussis and vaccination: the persistence of a genetically monomorphic pathogen. *Infect Genet Evol*. 2010;10:36–49.
- Mooi FR, Van Loo IHM, Van Gent M, He Q, Bart MJ, Heuvelman KJ, et al. Bordetella pertussis strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1206–13.
- Kubler-Kielb J, Vinogradov E, Lagergård T, Ginzberg A, King JD, Preston A, et al. Oligosaccharide conjugates of Bordetella pertussis and bronchiseptica induce bactericidal antibodies, an addition to pertussis vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:4087–92.
- 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.
- Booy R, Van Der Meeren O, Su-Peung Ng, 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*. 2011;29:45–50.