



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación médica continuada: Actualización en vacunas

Vacuna de la tos ferina. Reemergencia de la enfermedad y nuevas estrategias de vacunación[☆]



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

^a Societat Catalana de Pediatria, Asociación Española de Vacunología, Barcelona, España

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

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de febrero de 2015

Aceptado el 4 de febrero de 2015

Palabras clave:

Tos ferina

Vacunación frente a la tos ferina

Vacunación de la embarazada

R E S U M E N

La tos ferina continúa siendo un problema de salud pública a pesar de la importante disminución de su incidencia debido a la vacunación sistemática porque se está observando una reemergencia en países que han mantenido altas coberturas vacunales. La vacunación es la medida preventiva más eficaz para su control, pero tanto la inmunidad natural como la artificial disminuyen con el tiempo, por lo que la protección que las actuales vacunas ofrecen no es duradera; además, las vacunas acelulares son menos efectivas. Se necesita, por una parte, implementar nuevas estrategias vacunales, y por otra, nuevas vacunas seguras y más efectivas. La vacunación de la embarazada es la estrategia más efectiva para prevenir la tos ferina en el lactante pequeño (edad en la que tiene mayor gravedad), y debe recomendarse junto con la estrategia del nido, es decir, la vacunación de los futuros contactos domiciliarios y extradomiciliarios del lactante, que son los que la contagian.

© 2015 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Pertussis vaccine. Reemergence of the disease and new vaccination strategies

A B S T R A C T

Pertussis continues to be a public health problem despite the significant decrease in its incidence due to routine vaccination. Resurgence of the disease in countries that have maintained high vaccination coverage has been observed in recent years. Although vaccination is the most effective preventive control measure, both natural and artificial immunity wane over time, and thus the protection offered by current vaccines is not long-lasting. Furthermore, acellular vaccines are less effective. The implementation of new vaccine strategies is required. Vaccination of pregnant women is the most effective strategy for preventing pertussis in young infants, who are the most vulnerable, and should be recommended together with cocooning, ie vaccination of future household and extra-domiciliary contacts who are the main transmitters of the disease.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Keywords:

Pertussis

Pertussis vaccination

Pregnant woman vaccination

Epidemia de tos ferina en Mineo, Catania, Sicilia, en los años 1950:

«...no era difícil ver a unos niños de tres a cuatro años sentados en una piedra, presos de un acceso de tos, con el rostro de una palidez cianótica y la boca llena de espuma.»

(G. Bonaviri. *El enorme tiempo. Apuntes para un diario de un médico siciliano*. Barcelona: Sajalín; 2011.)

Introducción

La tos ferina es una enfermedad infectocontagiosa causada por *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*), una bacteria de reservorio exclusivamente humano que evoluciona en 2 fases. La primera es la infección o colonización por el microorganismo de las células ciliadas del revestimiento epitelial del aparato respiratorio, donde se multiplica. La segunda fase es la enfermedad propiamente

[☆] Nota: sección acreditada por el Consell Català de Formació Contínua de les Professions Sanitàries. Consultar preguntas de cada artículo en: <http://www.elsevier.es/eimc/formacion>

* Autor para correspondencia.

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

dicha, que se produce por la secreción de toxinas por parte de la bacteria, que causan los síntomas de la tos ferina. La inmunoprevención puede actuar en ambas fases, pero las vacunas acelulares, a diferencia de las primeras que se autorizaron, que fueron las de célula entera o completa (vacunas celulares), solo previenen la enfermedad y no la infección, por lo que son menos efectivas^{1,2}. Este hecho se considera una de las causas de la reemergencia de la tos ferina, que es un problema multifactorial.

El conocimiento y la valoración de la epidemiología de la tos ferina deben tener en cuenta la existencia del síndrome pertuosoide, término que incluye cuadros clínicos similares, pero por lo general de intensidad más leve y de duración más corta, indistinguibles por sus manifestaciones clínicas de la tos ferina (*pertussis-like*). Este síndrome está causado por otras bacterias y virus. Entre las primeras, otras especies del género *Bordetella*, como *Bordetella parapertussis*, frecuente en ciertas áreas del mundo, *Bordetella bronchiseptica* y *Bordetella holmesii*, muy infrecuentes, pero endémicas en algunas especies animales; *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Ureaplasma urealyticum*. Los virus respiratorios, como los virus respiratorio sincitial, de la gripe (influenza), parainfluenza, adenovirus, metaneumovirus y citomegalovirus, son un grupo etiológico frecuente de tos pertuosoide, que a veces se presentan como una coinfección junto con *B. pertussis*.

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 desarrollo³. La tos ferina ocupa el quinto lugar como causa de muerte en los niños menores de 5 años por enfermedades inmunoprevenibles, después de las infecciones neumocócicas, el sarampión, la gastroenteritis por rotavirus y las infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b, y representa un 11% del total^{4,5}.

La tos ferina continúa siendo un problema de salud pública y es una enfermedad endémica en los países desarrollados, con picos epidémicos cíclicos cada 2-5 años, a pesar de la importante disminución de su incidencia gracias a la vacunación sistemática del lactante y el preescolar. En los últimos años se han observado epidemias de tos ferina en países que han mantenido altas coberturas vacunales, como los Estados Unidos, Canadá, Australia, Japón, Bélgica, Holanda, Noruega, el Reino Unido, Alemania y Eslovenia⁶⁻⁸. Un ejemplo reciente es el de California, que en 2010 vivió un brote en el que se comunicaron 9.000 casos (con una tasa de incidencia de 24,6 por 100.000 habitantes), una cifra similar a la de 1947, último pico observado de la era prevacunal; en 2014, pasados 4 años, hasta el 26 de noviembre se habían declarado ya casi 10.000 casos (con una tasa de incidencia de 26 por 100.000 habitantes): una muestra que evidencia la reemergencia de la tos ferina en 2 picos epidémicos con un intervalo de 4 años⁹. La tos ferina debe considerarse en estos momentos una enfermedad reemergente.

La vacunación es la medida preventiva más eficaz para el control de la enfermedad, pero tanto la inmunidad natural producida por la enfermedad como la inmunidad artificial conferida por la vacuna disminuyen con el tiempo, por lo que la protección que ofrecen no es duradera, y la persona que era inmune se vuelve susceptible. Debido a esta pérdida de la inmunidad se necesita, por una parte y de forma prioritaria e inmediata, implementar nuevas estrategias vacunales, y por otra, alentar a la industria farmacéutica para que investigue nuevas vacunas seguras y más efectivas, objetivo de consecución a medio plazo. Estos 2 enfoques vacunológicos tienen como finalidad disminuir la incidencia de la enfermedad en toda la población, pero en especial en el recién nacido y el lactante que todavía no ha iniciado la primovacunación (el menor de 2 meses de edad) o que no ha podido completarla (el menor de 6 meses de edad), época de la vida en que la enfermedad es más grave, causa ingresos hospitalarios y a veces la muerte.

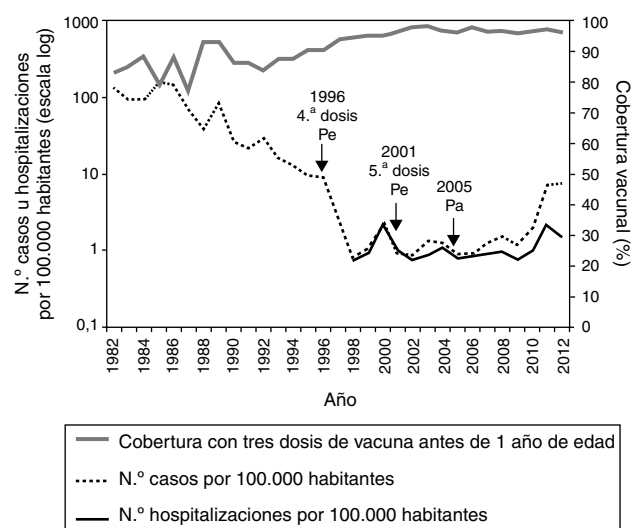


Figura 1. Tos ferina en España (1982-2012): tasas de incidencia y de hospitalizaciones y cobertura vacunal⁸.

Reemergencia de la tos ferina

Desde hace 3 decenios en los Estados Unidos¹⁰, y de forma no tan evidente en Europa¹¹, con diferencias entre países, se observa una reemergencia de la tos ferina a pesar de ser una enfermedad inmunoprevenible desde los años 1940 gracias a la introducción de la vacuna triple bacteriana (DTP o DTPe, difteria-tétanos-pertussis de célula entera) en los programas de vacunación, lo que dio lugar a una disminución importante de los casos.

La vacunación sistemática frente a la difteria, el tétanos y la tos ferina con DTPe se implementó en España en 1965 y fue sustituida por la acelular tricomponente (DTPa) a partir de 1998, empezando en la cuarta dosis y después en la primovacunación, en las diferentes comunidades autónomas. El número de dosis de vacuna se fue aumentando desde el inicio de 2-5: 3 en la primovacunación en el primer año de vida y 2 dosis de recuerdo, una en el segundo año y otra a los 4-6 años de edad, entre 1996-2001⁸. Con la comercialización, en 2001, de la vacuna dTpa (toxóide diftérico tipo adulto, toxóide tetánico y componente de *B. pertussis* de carga antigénica reducida), que se autorizó para su uso a partir de los 7 años de edad, se implementó una sexta dosis a los 14 años de edad en los calendarios de Ceuta (2001, pero hasta 2014), de Melilla (2008) y de Madrid (2011).

En España, la tos ferina es una enfermedad de declaración obligatoria, numérica desde 1982 e individualizada desde 1997. Su incidencia disminuyó significativamente entre 1986-1998, y el descenso fue más importante desde la introducción de la cuarta dosis de DTPe en el año 1996⁸ (fig. 1). Desde 1982 hasta 1997 la incidencia media anual fue de 58,9 casos por 100.000 habitantes, y desde 1998 hasta 2009 permaneció estable entre 0,79-1,5 casos por 100.000 habitantes⁸. Desde el año 2010 se ha observado un aumento creciente, alcanzando la tasa máxima de 7,45 casos por 100.000 habitantes (3.439 casos) en 2012, una cifra 5,5 veces superior a la de hace 10 años. En 2014 se han declarado un 39% más de casos que en 2013 (fig. 2)¹². Paralelamente, la cobertura vacunal en España en esta última década se ha mantenido alrededor del 95% (95,6% en 2013) para la primovacunación, entre el 92-95% (92,3% en 2013) para la cuarta dosis, y alrededor del 80-90% (89% en 2013) para la quinta dosis¹³.

No obstante, hay que tener en cuenta que la infradeclaración y el infradiagnóstico, debido al bajo índice de sospecha de la enfermedad sobre todo en los médicos de adultos, y la no disponibilidad de métodos rápidos de confirmación microbiológica (reacción en

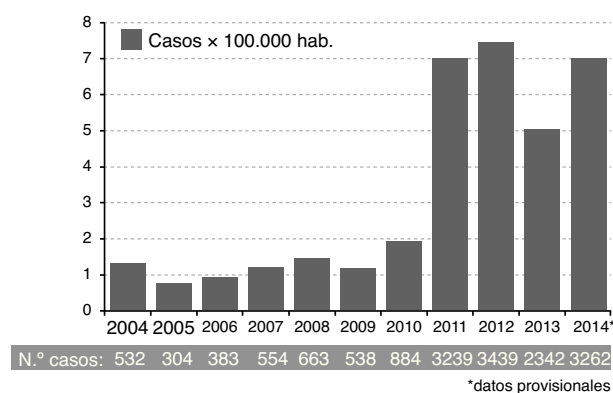


Figura 2. Tasas de incidencia y número de casos de tos ferina en España (2004-2014).

cadena de la polimerasa [PCR]) en muchos centros, son 2 factores importantes a tener en cuenta.

La menor sospecha clínica por parte de los médicos de adultos puede deberse a que la forma más frecuente de presentación a esta edad es la de una tos persistente y prolongada, muchas veces inespecífica, aunque en ocasiones puede tener las características pertusoides típicas con aparición de crisis paroxísticas, de predominio nocturno que despiertan al paciente y le obligan a incorporarse en la cama. Los pediatras han de tener en cuenta que en el lactante pequeño también se presenta a veces de forma atípica, con apneas o como una bronquiolitis, aunque estas manifestaciones clínicas en realidad son habituales en esta edad.

En un estudio retrospectivo de las hospitalizaciones por tos ferina en los niños menores de 12 meses realizado en 11 hospitales de Cataluña, que atienden en su conjunto a más del 90% de la población pediátrica, llevado a cabo entre 1997-2001, la infradeclaración fue de al menos un 36,4%, porcentaje que todavía sería mayor si se considerase también la morbilidad en atención primaria, mucho más frecuente que la enfermedad que causa hospitalización¹⁴. Se concluye que la vigilancia de las hospitalizaciones en el lactante podría ser un mejor parámetro para utilizar en la vigilancia epidemiológica de la tos ferina que los sistemas de vigilancia pasiva de declaración individualizada, dada la importante infradeclaración de casos.

En otro trabajo que analizó las hospitalizaciones por tos ferina en España durante 15 años (1997-2011) se observa que el 92% de las 8.331 altas hospitalarias con diagnóstico de tos ferina correspondieron a niños menores de un año, con una incidencia de 115,2 hospitalizaciones por 100.000 nacidos¹⁵. Los autores concluyen también que el análisis de los datos de las hospitalizaciones por tos ferina constituye un sistema de vigilancia epidemiológica sensible en los lactantes debido al elevado porcentaje de casos graves de la enfermedad que requieren ingreso. Los mismos autores¹⁶, comparando la incidencia de tos ferina según los casos notificados al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) y la incidencia de altas hospitalarias obtenidas por el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) durante el periodo 1997-2010, demostraron una infradeclaración mínima del 50% en el grupo de menores de un año.

La reemergencia de la tos ferina en los últimos años se ha acompañado de un incremento del número de brotes. En los informes de los brotes declarados en Cataluña correspondientes a los años 2007 y 2008, los de tos ferina representaron el 10% del total de cada año, con 46 y 47 brotes, respectivamente, y ocuparon el tercer lugar después de la toxiinfección alimentaria y la tuberculosis pulmonar^{17,18}. En 2011, los brotes de tos ferina pasaron a ocupar el primer lugar con 205 brotes, destacando uno comunitario muy importante en la comarca del Pla de l'Estany (Girona), que afectó a

101 personas¹⁹. En los Estados Unidos se han producido en los últimos años varios brotes (California, Michigan, Ohio), entre los que destaca el de California del año 2010 con 9.159 casos notificados, un número que no se alcanzaba desde hacía más de 60 años²⁰ y que se ha vuelto a repetir y ha sido superado 4 años después, en 2014, con un total de 10.831 casos (datos provisionales)^{9,21}.

Respecto a la hospitalización por tos ferina, en el Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona ingresaron 49 lactantes durante el año 2011, frente a 21 y 9 en 2009 y 2010, respectivamente, con el fallecimiento de un niño de 2 meses de edad por un síndrome de tos ferina maligna. En este periodo también se observó un incremento importante del número de casos de tos ferina en niños menores de 6 años correctamente vacunados²². El aumento de las hospitalizaciones se observó en España ya desde 2008 (1,2 hospitalizaciones por 100.000 habitantes), hasta duplicarse en 2011 (2,4 hospitalizaciones por 100.000 habitantes). El 91,9% de las hospitalizaciones fueron de niños menores de un año (el 91,6% tenían entre 0-4 meses de edad) y el 78,7% de las defunciones ocurrieron en el grupo de menores de 3 meses¹⁵. Desde el año 2010 se ha observado un aumento de la tasa de hospitalizaciones de los lactantes menores de 12 meses, con un pico de 378 hospitalizaciones por 100.000 lactantes en 2011⁸.

El incremento de la incidencia observada en el lactante menor de 4 meses se asocia a la transmisión por un contacto domiciliario, casi siempre un adolescente o un adulto que presenta muchas veces una tos prolongada no diagnosticada. En un estudio realizado para investigar quién contagió a 52 lactantes ingresados por tos ferina confirmada en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, durante el periodo 2005-2009, se encontró el caso primario en el 84% de los pacientes y el 90% eran contactos domiciliarios²³ (los datos de 2009 no están publicados). En otro estudio que incluyó 91 pacientes de 0-6 años de edad, hospitalizados o visitados en el servicio de urgencias, se identificó la fuente de contagio en el 56% de los casos índice, con una proporción del 67,7% en los lactantes menores de 6 meses y del 26,9% en el resto²⁴; la diferencia se debe a que solo se estudiaron los contactos domiciliarios y los niños mayores de un año se contagian más habitualmente en la guardería, la escuela u otros ambientes extradomiciliarios. Los padres fueron la fuente más frecuente de transmisión de la infección²⁴. Estos datos que demuestran que el lactante pequeño adquiere la infección en su casa, de sus familiares o cuidadores que conviven con él, son el fundamento de una nueva estrategia vacunal que denominamos «estrategia del nido» (*cocoon strategy*)²⁵. Un concepto más amplio de esta estrategia incluye la vacunación de otras personas que también puedan estar en contacto con lactantes, como son el personal sanitario y de otras instituciones (guarderías, centros de acogida...).

¿Por qué se ha producido una reemergencia de la tos ferina?

La reemergencia de la tos ferina es multifactorial: destacan, por una parte, los fallos de las estrategias de prevención y de las vacunas, y por otra una serie de circunstancias que han favorecido un incremento del diagnóstico de la enfermedad (tabla 1).

Tabla 1

Causas de la reemergencia de la tos ferina en el siglo xxi

1. Fallos de las estrategias de prevención y de las vacunas
 - Disminución de la inmunidad vacunal con el tiempo
 - Ausencia del efecto *booster* de la infección natural
 - Menor efectividad de las vacunas acelulares
 - Cambios genéticos en *B. pertussis*
2. Mayor concienciación de la enfermedad por parte de los clínicos
3. Pruebas diagnósticas más sensibles y rápidas (PCR)
4. Mayor declaración y mejor vigilancia epidemiológica
5. Exenciones no médicas (en algunos países)

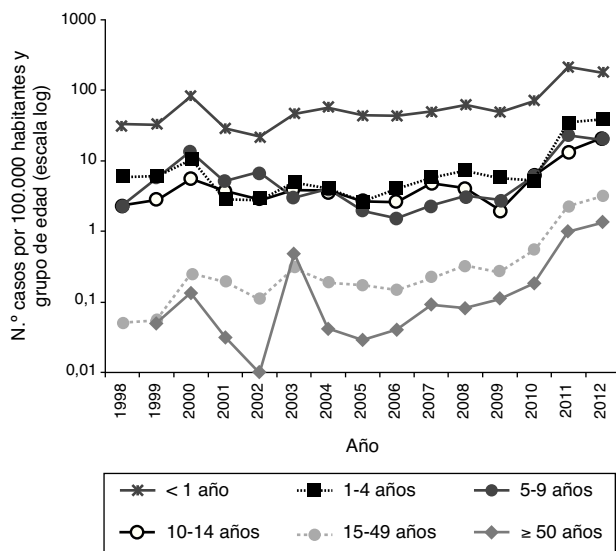


Figura 3. Tasas de incidencia por grupos de edad en España (1998-2012)⁸.

A pesar de disponer de vacunas eficaces, la tos ferina es la enfermedad inmunoprevenible más frecuente en los países desarrollados. Los cambios epidemiológicos ocurridos en las 2 últimas décadas muestran que su reemergencia tiene una distribución bipolar caracterizada por un incremento del número de casos en adolescentes y adultos (*fig. 3*), que son la principal fuente de contagio de los lactantes menores de 4 meses, grupo en el cual también ha aumentado la incidencia, como se observa en los últimos 4 años del estudio de la tos ferina en España (1998-2012)⁸ (*fig. 4*). 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 altas coberturas de vacunación, ha originado una menor circulación de *B. pertussis* y también, por tanto, una ausencia del efecto *booster* que la infección natural induce en el adolescente y el adulto.

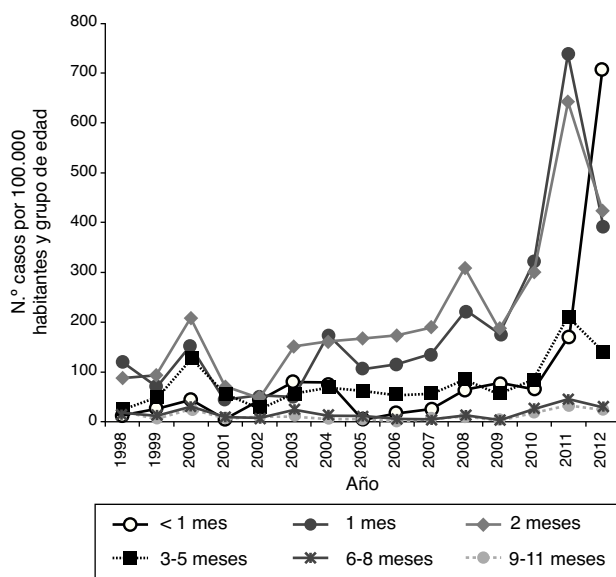


Figura 4. Tasas de incidencia por grupos de edad en el primer año de vida en España (1998-2012)⁸.

La inmunidad vacunal disminuye ya en los primeros 3 años y desaparece transcurridos 4-12 años desde la quinta y última dosis, que actualmente se administra a los 4-6 años de edad; la inmunidad adquirida de forma natural desaparece a los 4-20 años de padecer la enfermedad, por lo que al llegar a la adolescencia y la edad adulta se ha perdido y los individuos son susceptibles²⁶. Jenkinson²⁷, en 1988, halló que a los 7 años de la inmunización la eficacia vacunal había disminuido al 46%. En un estudio clásico realizado por Lambert²⁸ durante un brote de tos ferina ocurrido en Michigan, en 1962, se relacionaron la tasa de ataque de la infección y el tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna. En el grupo en que habían transcurrido más de 12 años desde la última dosis la tasa de ataque fue del 95%, y en el que la había recibido hacía menos de 4 años fue del 21%.

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% [IC95%]: 51%-86%) y el 88,7% (IC95%: 76,6%-94,6%)¹, y es inferior a la eficacia de las mejores vacunas de célula entera, que llega al 92%², y con una más corta duración de la inmunidad vacunal, lo que hace necesario implementar estrategias con dosis de refuerzo precoces y repetidas²⁹⁻³¹. La inferior eficacia y la menor duración de la inmunidad que proporcionan las vacunas acelulares, que además previenen la enfermedad pero no la infección, son algunos factores que explican la reemergencia de la tos ferina y su aparición en niños pequeños bien vacunados.

En un estudio retrospectivo observacional de pacientes menores de 16 años diagnosticados de tos ferina por *B. pertussis*, realizado entre 2009-2011, se observó que el 57% (117 casos) estaban vacunados y de estos el 76,9% (90 casos) había recibido la última dosis de vacuna hacía menos de 4 años (43,3% en el último año)²². En el brote ocurrido en California en 2010 se comprobó también esta duración limitada de la inmunidad vacunal, al observarse una pérdida de efectividad en relación con la fecha de la última dosis³¹⁻³³. Un trabajo realizado en Australia³⁴, en el contexto de un brote, demuestra que las cohortes de lactantes que fueron vacunados con vacunas de células enteras tenían menor riesgo de desarrollar la enfermedad que los vacunados con vacunas acelulares (riesgo relativo: 3,29; IC95%: 2,44-4,46), y este riesgo se mantiene durante más de una década.

Otra posible causa del incremento de la incidencia de la tos ferina son los cambios en el polimorfismo y las características antigénicas de las cepas circulantes de *B. pertussis* debido a las variaciones y a los cambios genéticos, y a las adaptaciones naturales que se han producido en ellas por la vacunación. También se ha observado la urgencia de cepas con una mayor producción de toxina pertúsica^{29,30}.

Otros factores que han contribuido al aumento de la incidencia de la tos ferina en el adulto y en el adolescente son el mayor índice de sospecha y de reconocimiento clínico, la mejor vigilancia epidemiológica y de declaración de la enfermedad por una mayor preocupación y sensibilización por parte de los clínicos, y las mejoras en el diagnóstico microbiológico mediante PCR en una muestra de aspirado nasofaríngeo, que tiene unas mejores sensibilidad y rentabilidad que el cultivo convencional. La exención no médica o falta de vacunación por decisión de los padres no es una causa que pueda justificar en nuestro medio, en el momento actual, el resurgimiento de la tos ferina.

Vacunación pediátrica. Nuevas estrategias de vacunación

La vacunación pediátrica en España incluye (diciembre de 2014) 5 dosis de vacuna frente a la tos ferina en el calendario de todas las comunidades autónomas: una serie de 3 dosis para la primovacunación a los 2, 4 y 6 meses, y 2 dosis de recuerdo, a los 18 meses y a los 6 años. A los 14 años solo Madrid y Melilla (hasta hace un año

Tabla 2
Nuevas estrategias de vacunación frente a la tos ferina en el siglo XXI

1. Vacunación sistemática del adolescente
2. Vacunación sistemática del adulto
3. Estrategia del nido:
a. <i>Contactos domiciliarios: convivientes</i>
- familiares
- no familiares
b. <i>Estrategia ampliada*: grupos de riesgo ocupacional en</i>
- hospitales y centros de salud
- guarderías
- centros infantiles
4. Vacunación de la embarazada
5. Otras estrategias:
a. <i>Puerperio inmediato</i>
b. <i>Neonatal</i>
c. <i>Lactante: pauta precoz y acelerada</i>

* Contactos extradomiciliarios de recién nacidos y lactantes.

también Ceuta) incluyen una sexta dosis de vacuna dTpa, mientras que en el resto de las comunidades autónomas solo se vacuna con dT. En el calendario de 2015 de la Asociación Española de Pediatría (AEP) se recomienda también una sexta dosis de vacuna dTpa, pero a los 11-12 años de edad. La vacunación frente a la tos ferina se realiza con vacunas hexavalentes (DTPa-HB-VPI-Hib), pentavalentes (DTPa-VPI-Hib) o trivalentes (DTPa, o de baja carga antigénica para el componente de *B. pertussis*, la dTpa), según la edad y la pauta vacunal.

Ante la reemergencia de la tos ferina que se observa desde hace 10-30 años, según los países, 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.

Al considerar nuevos programas de vacunación hay que tener en cuenta que el objetivo primario de la vacunación es proteger al recién nacido y al lactante menor de 4 meses, en quienes la enfermedad es más grave y puede ser mortal. El objetivo secundario es disminuir el reservorio de *B. pertussis* en la comunidad y con ello la incidencia de tos ferina en otros grupos de edad, como los adolescentes y los adultos, que son los que contagian al lactante. Estas nuevas estrategias vacunales se empezaron a considerar en Europa hace 15 años^{35,36} y se resumen en la [tabla 2](#).

Vacunación sistemática del adolescente

Los adolescentes adquieren la infección y la transmiten a los recién nacidos y los lactantes que todavía no están protegidos por la primovacuna. 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 dTpa. Hace ya algunos años, la Global Pertussis Initiative recomendó, 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 dT³⁵.

El objetivo primario de esta estrategia 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 pequeños. Sus principales ventajas son 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 esta estrategia son escasos, ya que su introduc-

ción es relativamente reciente en muchos países. 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.

El Comité Asesor de Vacunas de la AEP incluyó la dosis del adolescente en el calendario de 2003 a los 13-16 años de edad, y a partir de 2014 la indica en la franja de edad de 11-12 años. Si se tiene en cuenta que la inmunidad adquirida por la vacunación disminuye a lo largo del tiempo, y que a los 5 años de la última dosis (la de los 6 años de edad) menos de la mitad de los vacunados mantienen la protección, 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 del adulto frente a la tos ferina, 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 lo que ocurre con los adolescentes, el acceso a esta población es más difícil, lo que comporta que las coberturas vacunales sean en general bajas. La vacunación frente a la tos ferina se realiza en forma de vacuna combinada con la antitetánica y la antidiftérica. En los adultos, las políticas de vacunación frente al tétanos varían de unos países a otros: desde dosis de recuerdo decenales, generalmente con dT, hasta 2, una o ninguna dosis (todo ello en ausencia de heridas potencialmente tetanígenas y si se ha cumplido el calendario pediátrico). En España, las recomendaciones oficiales de 2009 contemplan, para las personas correctamente primovacunadas en la infancia, la administración de una única dosis de vacuna dT a los 65 años de edad. Esta estrategia, que puede ser adecuada para el tétanos y posiblemente para la difteria, no resuelve, sino 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. Se ha demostrado el buen perfil de inmunogenicidad y seguridad, en los adultos, de dosis de recuerdo de vacuna dTpa administradas cada 10 años³⁶. Sin embargo, en ningún país se ha recomendado todavía una dosis de recuerdo cada 10 años, y se indica únicamente la sustitución de una dosis de dT por una de dTpa en el adulto.

Estrategia del nido

Entre las actuales recomendaciones de vacunación contra la tos ferina, en algunos países se incluye la administración de una dosis de recuerdo de vacuna dTpa para todas las personas que tienen proximidad con algún lactante, sean contactos domiciliarios familiares o no familiares, si tenemos en cuenta, como muestra la epidemiología, que en más del 80-90% de los lactantes menores de 4 meses el caso primario es un contacto domiciliario. Aunque la madre es la transmisora más frecuente, la inmunización solo de las madres después del parto no es suficiente, por lo que 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 recién nacidos y lactantes pequeños.

La estrategia del nido es difícil de implementar por obstáculos logísticos y económicos, como demuestran las bajas coberturas alcanzadas en los países que la han incorporado, debido a la complejidad de acceder a todas las personas y a todos los grupos candidatos a vacunarse, así como a los especialistas a quienes corresponde hacerlo (obstetras, matronas, médicos de familia, pediatras, especialistas en medicina preventiva, médicos de salud

laboral, geriatras... Las estrategias dirigidas a «grupos de riesgo» (entendidos como las personas que tienen el riesgo de contagiar al lactante) no alcanzan altas coberturas como las vacunaciones sistemáticas. 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 enfermedad, como se ha demostrado recientemente, y por ello hay que asociarla a la vacunación de la embarazada³⁷.

Existe una estrategia del nido ampliada (tabla 2) que incluye los contactos extradomiciliarios, entre los que destacan los profesionales de hospitales, centros de salud, guarderías y centros infantiles. En estos casos se administrará una dosis de dTpa, si bien lo ideal sería que la dosis se pudiese repetir periódicamente, si persiste el riesgo, y con una forma monovalente de vacuna, sin los componentes diftérico y tetánico, que no está disponible.

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 o al lactante (estrategia del nido), y en segundo lugar lograr la transmisión pasiva transplacentaria de anticuerpos al feto, que lo protegerán hasta que inicie la primovacunación a los 2 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).

En octubre de 2011, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de los Estados Unidos introdujeron esta nueva recomendación: la vacunación de la embarazada a partir de la semana 20 de gestación para proteger al lactante, en especial al menor de 3 meses³⁸. Esta estrategia la han incorporado diversos organismos y sociedades, entre ellos el American College of Obstetricians and Gynecologists en marzo de 2012 y la American Academy of Pediatrics; es el gran cambio en las medidas preventivas en esta última década. En septiembre de 2012, el Reino Unido recomendó también la vacunación contra la tos ferina en todas las embarazadas entre las semanas 28–38 de gestación, como respuesta a la epidemia de tos ferina que estaban padeciendo³⁹. Posteriormente, en octubre de 2012, los CDC concretaron como momento óptimo de la gestación para vacunar las semanas 27–36, y recomendaron la vacunación en cada embarazo con independencia del tiempo transcurrido desde el embarazo anterior, ya que los anticuerpos maternos descienden de manera importante al año de la vacunación⁴⁰. En España se implementó esta estrategia en enero de 2014 en Cataluña y en junio de ese mismo año en Asturias, y a partir de enero de 2015 varias comunidades la han incluido en su calendario.

Algunos estudios publicados en los últimos 2 años en Inglaterra han demostrado la alta efectividad del programa de vacunación de la embarazada para evitar la tos ferina en el lactante menor de 3 meses, con cifras entre el 90–93%, cuando la vacuna se administra al menos 7 días antes del parto, y también han comprobado la seguridad de la vacunación y que no existe evidencia de un incremento del riesgo de efectos adversos para la madre ni para el feto^{41–44}. Como dato muy positivo, se publican en estos trabajos tasas de coberturas vacunales del 56,4 y el 64%, muy elevadas si tenemos en cuenta que es una vacunación de la embarazada.

El Advisory Committee on Immunization Practices de los CDC, además de recomendar la vacunación de la embarazada, insiste en combinarla con la estrategia del nido, vacunando a los futuros contactos del lactante al menos 2 semanas antes del inicio de la relación⁴⁰.

La inmunización pasiva que el recién nacido adquiere por el paso transplacentario de anticuerpos IgG específicos se espera que le proteja o modifique la gravedad de la enfermedad durante el

Tabla 3

Diversos enfoques para la obtención de nuevas y mejores vacunas frente a la tos ferina

1. Nuevos adyuvantes en las vacunas acelulares
2. Nuevos antígenos en las vacunas acelulares
3. Cambio en las cepas vacunales
4. Vacunas atenuadas intranasales
5. Vacunas de vesículas de membrana externa
6. Vacuna monovalente para adultos

periodo de máximo riesgo, que son los primeros 3 meses de vida, cuando todavía no está protegido por la primovacunación. 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, aunque puede haber un breve tiempo con una menor respuesta vacunal del lactante. El potencial beneficio de la protección conferida por los anticuerpos maternos al lactante pequeño 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^{36,40}.

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 nacimiento³⁶.

Otras estrategias

Se han publicado algunos trabajos sobre 3 estrategias que presentan como inconveniente común el ser de aplicación tardía para proteger al lactante:

- La vacunación en el puerperio inmediato solo está indicada si no se ha vacunado durante el embarazo.
- La vacunación neonatal no puede realizarse, por el momento, con vacuna monovalente, y los pocos ensayos clínicos realizados no han sido prometedores³⁶.
- La vacunación precoz del lactante solo puede hacerse a partir de las 6 semanas de vida, con lo que el lactante no comenzaría a estar protegido hasta los 2 meses. Esta pauta podría estar indicada, y de forma acelerada, a las 6, 10 y 14 semanas, en caso de brotes epidémicos importantes³⁶.

Para acabar, hay que considerar que un objetivo importante para el futuro de la prevención de la tos ferina es la obtención de vacunas más inmunógenas, con mayor efectividad y que se correspondan con las características antigénicas de las cepas circulantes de *B. pertussis*, para intentar controlar la reemergencia de esta enfermedad que va más allá de la infancia y afecta a todas las edades^{45–48} (tabla 3).

Conflicto de intereses

Los autores han colaborado en actividades docentes y como investigadores en ensayos clínicos desarrollados por GlaxoSmithKline y Sanofi Pasteur MSD.

Bibliografía

1. Pertussis vaccines: WHO position paper. WER. 2010;85:385–400.
2. Heininger U. Pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:78–9.
3. 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.
4. Moraga-Llop FA, Campins-Martí M. Nuevas perspectivas de la tos ferina en el siglo XXI. ¿Estamos fracasando en su control? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:561–3.
5. 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.

6. Jackson DW, Rohani P. Perplexities of pertussis: Recent global epidemiological trends and their potential causes. *Epidemiol Infect.* 2013;16:1–13.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis epidemic. Washington, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61:517–22.
8. Sizaire V, Garrido-Esteva M, Masa-Calles J, Martínez de Aragón MV. Increase of pertussis incidence in 2010 to 2012 after 12 years of low circulation in Spain. *Euro Surveill.* 2014;19, pii=20875. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20875>
9. Winter K, Glaser C, Watt J, Harriman K. Pertussis epidemic — California, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:1129–32.
10. Cherry JD. The present and future control of pertussis. *Clin Infect Dis.* 2010;51:663–7.
11. Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:761–5.
12. Instituto de Salud Carlos III. Enfermedades de declaración obligatoria. [consultado 7 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/enfermedades-declaracion-obligatoria-series-temporales.shtml>
13. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Coberturas de vacunación. Datos estadísticos [consultado 29 Dic 2014]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>.
14. 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.
15. Fernández-Cano MI, Armadans L, Álvarez M, Rodrigo JA, Campins M. Hospitalización por tos ferina en España (1997–2011). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:638–42.
16. Fernández-Cano MI, Armadans L, Martínez Gómez X, Campins M. Incidence of whooping cough in Spain (1997–2010): An underreported disease. *Eur J Pediatr.* 2014;173:721–6.
17. 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.
18. 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.
19. Subdirecció de Vigilància i Resposta a Emergències de la Direcció General de Salut Pública del Departament de Salut. Brots epidèmics declarats a Catalunya l'any 2011. *BEC But Epidemiol Cat.* 2013;34:40–58.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis. [consultado 25 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/pertussis/>
21. California Department of Public Health. Pertussis report. [consultado 25 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.cdph.ca.gov/programs/immunize/Documents/Pertussis.Report.1-7-2015.pdf>
22. Moraga-Llop FA, Mendoza N, Muntaner A, Codina G, Fàbregas A, Campins M. Tos ferina en lactantes y niños bien vacunados. ¿Son necesarias nuevas estrategias de vacunación? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:236–41.
23. Moraga-Llop FA, Iglesias S, Martínez Gómez X, Codina G, Gorrip P, Campins M. Tos ferina en el lactante. ¿Quién lo contagia? *Vacunas.* 2012;13:88–94.
24. Uriona SM, 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).* 2013;141:376–81.
25. Moraga-Llop FA, Campins M. Tos ferina: ¿conocemos su incidencia real y cómo controlarla? En: Campins M, Moraga-Llop FA, editores. *Vacunas 2005.* Barcelona: Prous Science; 2005. p. 9–23.
26. 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.
27. Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine. *BMJ.* 1988;286:612–4.
28. Lambert HJ. Epidemiology of a small pertussis outbreak in Kent County, Michigan. *Public Health Rep.* 1965;80:365–9.
29. McGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;135:331–43.
30. Wood N, McIntyre P. Pertussis: Review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatr Respir Rev.* 2008;9:201–12.
31. Witt MA, Katz PH, Witt DJ. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1730–5.
32. Misegades LK, Winter K, Harriman K, Talarico J, Messonnier NE, Clark TA, et al. Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. *JAMA.* 2012;308:2126–32.
33. 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.
34. Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection. *JAMA.* 2012;308:454–6.
35. 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.
36. Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-de Miguel A, González-Romo F, Moraga-Llop FA, Aristegui-Fernández J, et al. Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de trabajo de tos ferina. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:240–53.
37. Healy CM, Rensch MA, Wootton SH, Castagnini LA. Evaluation of the impact of a pertussis cocooning program on infant pertussis infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:22–6.
38. 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.
39. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Temporary programme of pertussis (whooping cough) vaccination of pregnant women, September 27th 2012. [consultado 25 Ene 2015]. Disponible en: <https://www.wp.dh.gov.uk/publications/files/2012/09/CMO-Pertussis-27-09-2012-FINAL.pdf>.
40. 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 — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR.* 2013;62:131–5.
41. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: An observational study. *Lancet.* 2014;384:1521–8.
42. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants. A randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1760–9.
43. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: Observational study. *BMJ.* 2014;349, g4219.
44. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012–2013. *Clin Infect Dis.* 2015;60:333–7.
45. Heininger U. Update on pertussis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:163–73.
46. Mooi FR. Bordetella pertussis and vaccination: The persistence of a genetically monomorphic pathogen. *Infect Genet Evol.* 2010;10:36–49.
47. 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.
48. Libster R, Edwards KM. Re-emergence of pertussis: What are the solutions? *Expert Rev Vaccines.* 2012;11:1331–46. Erratum in *Expert Rev Vaccines.* 2013;12:240–2.