

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Situación de la tos ferina en la Comunidad Valenciana: ¿asistimos a una reactivación epidémica?

Jesús J. Gil-Tomás^a, Javier Colomina-Rodríguez^{a,*}, Olalla Martínez-Macías^a, María Borrás-Máñez^a, Antonio Guerrero-Espejo^a y Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad Valenciana^b

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de La Ribera, Alzira, Valencia, España

^b Área de Epidemiología, Dirección General de Salud Pública, Comunidad Valenciana, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de agosto de 2012

Aceptado el 19 de noviembre de 2012

On-line el 17 de enero de 2013

Palabras clave:

Tos ferina

Incidencia

España

R E S U M E N

Introducción: La tos ferina es una enfermedad prevenible mediante vacunación. En los últimos años se ha detectado un aumento de la incidencia en varios países. El propósito del presente estudio ha sido analizar la situación de la tos ferina en la Comunidad Valenciana, con el objetivo de verificar el aumento de la incidencia de la enfermedad.

Métodos: Se ha realizado un análisis descriptivo de los casos de tos ferina, tanto probables como confirmados, detectados durante el año 2011. Los métodos para la detección de *Bordetella pertussis* a partir de muestras clínicas han sido: aislamiento mediante cultivo, detección de ADN bacteriano mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y/o detección de anticuerpos específicos de tipo IgM. Se ha estimado la incidencia de la enfermedad, así como otras variables epidemiológicas, y se han comparado con los años previos (2008, 2009 y 2010). Las fuentes de información utilizadas han sido los siguientes sistemas integrados: Análisis de Vigilancia Epidemiológica (AVE) y Red de Vigilancia Microbiológica (RedMIVA) de la Conselleria de Sanidad.

Resultados: En el año 2011 se detectaron 249 casos (tasa de incidencia de $4,89 \times 10^5$ habitantes). Esta tasa es estadísticamente muy superior a las detectadas en los años 2008 ($0,73 \times 10^5$ habitantes), 2009 ($0,53 \times 10^5$ habitantes) y 2010 ($0,36 \times 10^5$ habitantes). La tasa de incidencia más elevada se ha observado en los menores de un año ($252,97 \times 10^5$ habitantes), con diferencias muy marcadas en relación al resto de grupos de edad. El 69% de los casos fueron confirmados mediante una prueba de laboratorio. La detección de IgM anti-*Bordetella pertussis* en suero fue positiva en el 10% de los casos, el cultivo fue positivo en el 17% y la detección de ADN mediante técnica de PCR en el 35% de los casos.

Conclusiones: Los resultados de este estudio muestran un claro incremento de la incidencia de la tos ferina en la Comunidad Valenciana en el año 2011.

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

Situation of pertussis in Valencian Community: An epidemic revival?

A B S T R A C T

Introduction: Pertussis is a highly contagious vaccine-preventable disease. An increasing incidence has been reported in several countries around the world in the last few years. The aim of this study is to analyze the situation of pertussis in the Valencian Community (Spain), with the purpose of verifying the increased incidence of the illness.

Methods: A descriptive analysis of probable and confirmed cases detected during 2011 was conducted. Methods used for *Bordetella pertussis* detection from clinical samples were: culture isolation, polymerase chain reaction (PCR)-based detection of bacterial DNA, and/or detection of specific IgM antibodies. The disease incidence and other epidemiological variables were estimated. These results were compared to data collected in previous years (2008–2010). The Epidemiological Surveillance Analysis and Microbiological Surveillance Network integrated systems of the regional Department of Health were used as sources of information.

Keywords:

Pertussis

Incidence

Spain

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcolomina@hospital-ribera.com (J. Colomina-Rodríguez).

§ Los componentes epidemiológicos de la Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad Valenciana se relacionan en el anexo 1.

Results: In 2011, 249 cases of pertussis were detected (incidence rate of 4.89×10^5 inhabitants). This rate is statistically significantly higher than those reported in 2008 (0.73×10^5 inhabitants), 2009 (0.53×10^5 inhabitants), and 2010 (0.53×10^5 inhabitants). The highest incidence rate was observed in cases younger than one year old (252.97×10^5 inhabitants), with marked differences compared to the rest of age groups. More than two-thirds (69%) of reported cases were confirmed by a laboratory test. Detection of specific serum IgM antibodies was positive in 10% of cases, culture isolation was positive in 17%, and PCR-based detection of bacterial DNA in 35% of cases.

Conclusions: The results of this study show a clear increase of pertussis incidence in the Valencian Community during 2011.

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

Introducción

La tos ferina es una infección bacteriana aguda de las vías respiratorias superiores causada por *Bordetella pertussis*, un patógeno exclusivamente humano que es causa frecuente de tos irritativa que gradualmente se vuelve paroxística, fundamentalmente en niños¹⁻³. La tos ferina es una enfermedad infecciosa prevenible mediante vacunación. Sin embargo, en los últimos años diversas organizaciones la describen como una potencial amenaza sanitaria, siendo actualmente considerada como una enfermedad reemergente⁴. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, en el año 2008 hubo un total de 16 millones de casos nuevos, de los cuales el 95% pertenecieron a países en vías de desarrollo, y al menos 195.000 niños murieron a causa de esta enfermedad⁵.

Desde el año 1940, la incidencia de la enfermedad ha disminuido drásticamente gracias a la introducción de los programas de vacunación anti-*pertussis*. Las vacunas acelulares, que contienen hasta 5 componentes antigénicos y tienen un mejor perfil de reatogenicidad, han sustituido a las vacunas de células enteras, especialmente en los países industrializados^{6,7}. Sin embargo, una reciente revisión concluye que estas últimas pueden ser algo más efectivas en la prevención de la enfermedad⁸. A pesar de la clara evidencia en la eficacia de las vacunas, en los últimos 20 años la tos ferina continúa circulando en poblaciones con alta tasa de vacunación^{4,9-12}. Además, la aparición de brotes epidémicos cíclicos, cada pocos años, es un hecho descrito en la literatura científica¹³⁻¹⁵. La corta duración de la protección de la vacunación anti-*pertussis* (4-14 años para la vacuna celular y 5-6 años para la acelular)² es una de las causas principales que podría explicar este comportamiento, lo que justificaría la circulación de las cepas bacterianas entre la población adolescente y adulta, que actuarían como foco transmisor de la enfermedad a las personas susceptibles (niños menores de 6 meses) todavía no inmunizados o que no han completado la primovacunación¹⁶⁻¹⁸.

En España, la tos ferina se convierte en una enfermedad de declaración obligatoria en 1982. Asimismo, la inmunización sistemática con la vacuna de células enteras se instauró en 1965, y es a partir de 1998 cuando se sustituye por la acelular. En los últimos años, en nuestro país no se ha observado la incidencia creciente de tos ferina notificada en otros países, posiblemente debido a la infradeclaración, al bajo índice de sospecha de la enfermedad y a los métodos diagnósticos de laboratorio¹⁶. No obstante, recientemente se está observando un aumento en la incidencia, según los datos publicados por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica¹⁹.

Desde el año 2008 se dispone en la Comunidad Valenciana de la Red de Vigilancia Microbiológica (RedMIVA). Se trata de una aplicación informática de la Conselleria de Sanidad orientada a la vigilancia e investigación, que recoge y almacena diariamente la información microbiológica de todos los análisis realizados en los laboratorios de la Comunidad Valenciana²⁰. Su objetivo es disponer de información homogénea de todos los servicios de microbiología clínica a tiempo real y en un único sistema, con el fin de adoptar

las medidas oportunas en los ámbitos de la vigilancia epidemiológica, las resistencias microbiológicas y la medicina preventiva. Este hecho supone un avance importante en la mejora de la oportunidad y en la validez de la información, en todo lo relacionado con la vigilancia epidemiológica. La RedMIVA está integrada, a su vez, en el sistema Análisis de Vigilancia Epidemiológica (AVE) para la transmisión de información de casos correspondientes a las enfermedades de declaración obligatoria, como es la tos ferina, lo que mejora la exhaustividad de la declaración y, consecuentemente, la agilidad de la aplicación en las medidas de control.

El propósito del presente estudio ha sido analizar la situación de la tos ferina en la Comunidad Valenciana, con el objetivo de verificar el aumento de la incidencia de la enfermedad.

Métodos

Se ha realizado un estudio descriptivo de los casos de tos ferina detectados en la Comunidad Valenciana durante el año 2011, con un censo total de 5.117.190 habitantes (www.ine.es).

Las fuentes de información utilizadas han sido los siguientes sistemas integrados: AVE y RedMIVA de la Conselleria de Sanidad. Se ha considerado caso probable a todo paciente con enfermedad catarral, tos de 2 semanas de duración y uno de los siguientes síntomas: paroxismo de tos, estridor inspiratorio y convulsivo, vómitos postusígenos, en ausencia de otras causas aparentes²¹. El caso se ha considerado confirmado cuando además existía un resultado microbiológico indicativo de infección por *B. pertussis* o cuando epidemiológicamente estaba relacionado con otro caso ya confirmado por el laboratorio²¹. Los métodos para la detección de *B. pertussis* a partir de muestras clínicas han sido los propios de cada uno de los laboratorios de microbiología adscritos a la RedMIVA y contemplaban: aislamiento mediante cultivo, detección de ADN bacteriano mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y/o detección de IgM anti-*Bordetella*. Esta información ha sido extraída de la aplicación web RedMIVA por medio de asistentes de consultas de pruebas microbiológicas.

Se ha calculado la incidencia de la enfermedad y se ha comparado con los años 2008, 2009 y 2010, siguiendo la misma metodología para la recogida de la información. Se han analizado los casos detectados según variables de tiempo, lugar y persona (número de casos y tasas de incidencia totales en la Comunidad Valenciana, edad, sexo, estado vacunal y grado de confirmación diagnóstica). Las diferencias de porcentajes se han comparado mediante la prueba del chi cuadrado con la corrección de Yates cuando estaba indicado.

Resultados

En el año 2011 se detectaron 249 casos de tos ferina en la Comunidad Valenciana, lo que equivale a una tasa de $4,89 \times 10^5$ habitantes. Comparativamente, estas cifras son estadísticamente muy superiores a las notificadas en los años anteriores (2008-2010), en los que la incidencia fue entre 7 y 14 veces menor (fig. 1).

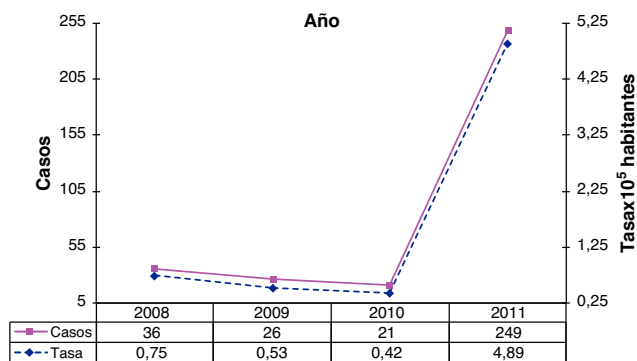


Figura 1. Número de casos y tasas de incidencia de tos ferina $\times 10^5$ habitantes en la Comunidad Valenciana: periodo 2008-2011.

En la **figura 2** se muestra la distribución del número de casos por edad en la Comunidad Valenciana durante el año 2011. La tasa de incidencia más elevada se ha observado en los menores de 1 año ($252,97 \times 10^5$ habitantes), con diferencias muy marcadas con relación al resto de grupos de edad. El 68% (90/133) de casos en este grupo tienen edades comprendidas entre 0 y 2 meses de edad. Esta misma diferencia también se ha observado en los años anteriores del estudio. La tasa de incidencia en 2011 ha disminuido progresivamente con la edad, con valores todavía elevados de 14,44 y 7,65 para los grupos de 1-4 y de 5-14 años, respectivamente. En el periodo 2008-2010, la mayoría de los casos también se concentraron en los menores de un año, pero con incidencias muy inferiores a la observada en 2011 para este mismo grupo de edad. En los años 2008 a 2010, el grupo de edad de 1-4 años incluyó una parte significativa de los casos, pero con tasas de incidencia también muy inferiores a las notificadas en 2011. En todos los años del estudio, la incidencia en los casos mayores de 15 años ha sido muy baja. La distribución de casos por sexo no ha revelado diferencias significativas (datos no mostrados).

En relación con el estado vacunal de los casos notificados en el año 2011, cabe destacar que el 48,6% (121/249) constaban como no vacunados o su estado vacunal era desconocido, el 32,5% (81/249) de los casos habían recibido 3 o más dosis de vacuna, y el 19% (47/249) de ellos menos de 3 dosis (**tabla 1**). En el grupo de edad de 0 a 2 meses había un 80% (72/90) de casos que constaban como no vacunados, y el 20% (18/90) restante habían recibido menos de 3 dosis de vacuna. En el grupo de 3 a 11 meses de edad había un 18,6% (8/43) de casos que figuraban como no vacunados, un 60,5%

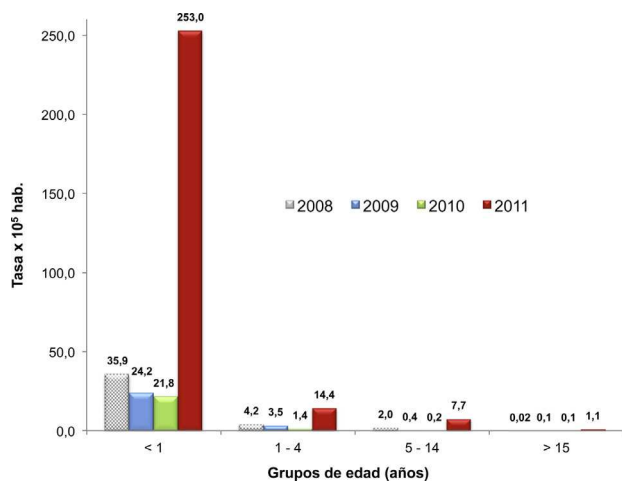


Figura 2. Distribución por edad de la incidencia de la tos ferina en la Comunidad Valenciana en los años 2008 a 2011.

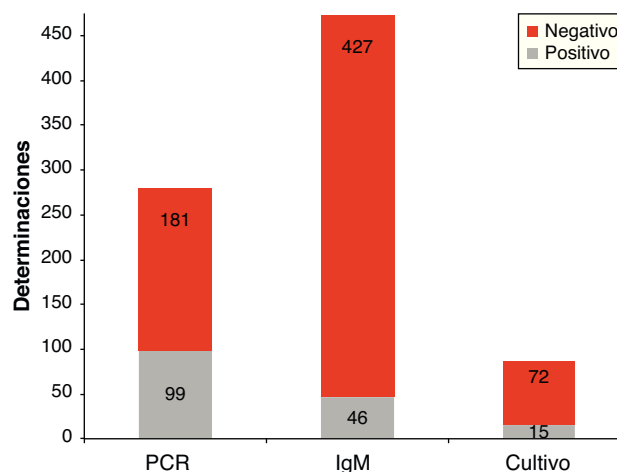


Figura 3. Determinaciones microbiológicas de tos ferina en la Comunidad Valenciana: año 2011.

(26/43) de casos que no constaban como totalmente inmunizados (menos de 3 dosis de vacuna), y el resto (20,9%) habían recibido 3 dosis de vacuna. Los grupos de edad de 1-4 años y de 5-14 años agrupan la mayor parte de casos con 3 o más dosis de vacuna. El estado vacunal desconocido estaba en su totalidad en los mayores de 15 años. En el periodo 2008-2010 el número de casos notificados fue bajo, por lo que la distribución de casos, en cuanto al estado de vacunación, presenta gran variabilidad.

La proporción de casos confirmados se ha incrementado progresivamente a lo largo del periodo 2008-2011, ya que el porcentaje de casos confirmados mediante una prueba de laboratorio ha sido del 28% en el año 2008, del 38% en 2009, del 52% en 2010 y hasta del 69% en 2011. La revisión de los estudios microbiológicos realizados durante el año 2011 en los laboratorios de la Red Valenciana Hospitalaria y gestionados a través de la RedMIVA para llegar al diagnóstico de tos ferina muestra que, en 2011, la suma total de estos estudios fue de 840, con un 19% de positivos. La determinación más frecuentemente realizada ha sido la detección de IgM en suero, que representa el 56,3% de todas las determinaciones realizadas en 2011 (**fig. 3**), con una proporción de serologías positivas (IgM) del 10% (46/473). En el año 2011 se han realizado 87 cultivos y se ha identificado *Bordetella* en 15 (17%) casos. La PCR ha representado el 33,3% (280/840) de las determinaciones realizadas, y la proporción de PCR positivas ha sido del 35% (99/280).

Discusión

Los resultados del estudio muestran un considerable incremento en la tasa de incidencia ($4,89 \times 10^5$ habitantes) de los casos de tos ferina en la Comunidad Valenciana en el año 2011 al compararla con años anteriores (2008, 2009 y 2010). En otras comunidades autónomas, como Cataluña, Madrid y La Rioja, también se ha observado un aumento gradual de la incidencia, llegando a tasas de 16,7, 11,5 y $7,8 \times 10^5$ habitantes, respectivamente, en 2011. Adicionalmente, en algunas regiones del país la incidencia de tos ferina en el año 2011 ha experimentado un considerable aumento, como es el caso de Canarias (tasa de $33,4 \times 10^5$ habitantes) y País Vasco (8,5)²². Según datos de la Organización Mundial de la Salud, España ha notificado, en 2011, una tasa de $6,69 \times 10^5$ habitantes²³. Asimismo, distintos países europeos ya notificaron en 2004 elevadas tasas de incidencia de tos ferina, destacando Noruega, con una tasa de 169×10^5 habitantes; Países Bajos, con 56,1; Suecia, con 15,3, y Finlandia, con 33,2. La incidencia ha presentado un descenso progresivo a lo largo de los últimos años en países como Suecia ($1,9 \times 10^5$ habitantes en 2011), mientras que

Tabla 1

Estado vacunal por grupos de edad de los casos de tos ferina detectados en la Comunidad Valenciana en el año 2011

Grupos de edad	Número de casos con:					Total
	< 3 dosis	3 dosis	4 dosis	5 dosis	No vacunado o desconocido	
0-2 meses	18	0	0	0	72	90
3-11 meses	26	9	0	0	8	43
1-4 años	1	7	21	0	3	32
5-14 años	1	0	6	30	0	37
> 15 años	1	1	3	4	38 ^a	47
Total, n (%)	47(18,9)	17(6,8)	30(12,1)	34(13,6)	121(48,6)	249(100)

^a Estado vacunal desconocido.

en países vecinos, como Finlandia, Noruega y Países Bajos, la incidencia en 2011 se ha incrementado, con tasas de 10,3, 75,1 y 40,4 × 10⁵ habitantes, respectivamente²³. Las diferencias entre las tasas de incidencia encontradas en los distintos países pueden explicarse por diferencias en las coberturas de vacunación y en el funcionamiento de los sistemas de vigilancia de cada territorio, como los utilizados en Canadá (Notifiable Disease Surveillance System) o Suiza (SENTINELLA)²⁴, pero hay un elemento común en la mayoría, que es el incremento de la incidencia de la enfermedad.

Durante el año 2011, las tasas de incidencia más elevadas en la Comunidad Valenciana se han observado en los niños menores de un año, y más concretamente en los de edades comprendidas entre 0 y 2 meses de edad. También se ha puesto de manifiesto una elevada incidencia en los grupos de 1-4 y de 5-14 años. Los altos valores de incidencia reportados en estos grupos (edades comprendidas entre 0 meses y 14 años) se han observado en otros estudios^{4,9-12}. La incidencia ha sido baja (1,1 × 10⁵ habitantes) en los mayores de 15 años de edad; sin embargo, en este grupo es en el que más probablemente se presentan casos subclínicos, con lo que el infradiagnóstico de la enfermedad es más probable, explicando la baja incidencia notificada. La elevada tasa de incidencia observada en la Comunidad Valenciana en 2011 se puede relacionar con la existencia de estos casos subclínicos, en los que se observa una pérdida de la inmunidad a lo largo de los años, provocando un aumento de casos en adolescentes y adultos, los cuales actuarían como fuente de infección de lactantes menores de 6 meses, especialmente asociada a contagio domiciliario²⁵. Bajo este contexto, los estudios de contactos cobrarían especial relevancia a la hora de detener la cadena de transmisión.

España presenta una amplia cobertura vacunal para la tos ferina en la población general. Según datos del Ministerio de Sanidad, en el año 2010 las coberturas de vacunación durante el primer año de vida para las 3 primeras dosis de la vacuna DTPa (toxoides diftérico y tetánico, y componentes acelulares de *B. pertussis*), así como para la cuarta y quinta dosis, fueron muy altas²⁶. Estas cifras no difieren de las encontradas en la Comunidad Valenciana, donde las coberturas de vacunación en el año 2010 fueron superiores al 95%²⁶. En este estudio, el 32,5% (81/249) de los casos habían recibido 3, 4 o 5 dosis de vacuna, por lo que supuestamente estarían inmunizados.

Una explicación al incremento de la incidencia de la tos ferina sería el cambio en el polimorfismo de las cepas circulantes de *B. pertussis*. Varios autores sugieren que la bacteria se ha adaptado desde la introducción de las vacunas anti-*pertussis*²⁷, expresando fimbrias diferentes a las incluidas en los serotipos que forman parte de las vacunas enteras y codificando componentes antigénicos distintos a los incluidos en las vacunas acelulares. No obstante, no se ha probado totalmente que los polimorfismos antigénicos (en el caso de la toxina pertussis y la pertactina) influyan directamente en la eficacia de los programas de vacunación²⁸.

Cabe destacar el porcentaje (35%) de PCR positivas para la confirmación de casos, en comparación con el cultivo (17%) o la serología (10%), como técnica diagnóstica utilizada para la detección de la bacteria, hecho que ya ha sido puesto

de manifiesto por otros autores²⁹. Esta tecnología probablemente haya influido en el incremento en la confirmación de casos a lo largo del periodo 2008-2011. La PCR tiene varias ventajas sobre el cultivo y la inmunofluorescencia directa, ya que presenta una mayor sensibilidad (70-99%) y rapidez en la obtención de resultados³⁰. Sus principales inconvenientes se relacionan con la especificidad (86-100%) y, al igual que otros métodos, los resultados se ven afectados por la calidad de la muestra y el momento de su recolección; las muestras deberían recogerse tan pronto como sea posible, después del inicio de los síntomas de la enfermedad y antes de la terapia antibiótica. Actualmente no existen kits aprobados por la *Food and Drugs Administration* (FDA) estadounidense para la detección de ácidos nucleicos de *B. pertussis*. Existen numerosos protocolos publicados en relación con la PCR, dando lugar a una gran variedad de tipos de muestras aceptadas, métodos de extracción utilizados, primers y sondas empleadas, así como en la interpretación de los resultados. En nuestro país, uno de los métodos aprobados para la detección de ADN de *B. pertussis* consiste en la utilización de los primers BP1 y BP2 y detección, mediante una sonda tipo *molecular beacon*, de un fragmento de 181 pb de la secuencia de inserción IS481 específica de esta bacteria³¹.

Una de las limitaciones de este estudio ha sido la ausencia de datos clínicos, ya que las fuentes de información utilizadas actualmente solo aportan datos epidemiológicos y microbiológicos. Aunque cada servicio de microbiología clínica decide los procedimientos bacteriológicos de detección, en general, los métodos utilizados por los distintos laboratorios de la Comunidad Valenciana suelen estar regidos por las mismas normas de trabajo e interpretación, por lo que estimamos que este hecho no ha sido una fuente significativa de variabilidad a la hora de detectar los casos de tos ferina. La gran ventaja que proporciona un sistema como RedMIVA es que, al aglutinar la información de todos los laboratorios de la Agencia Valenciana de Salud, permite analizar series con una gran cantidad de casos²⁰.

Este es el primer gran estudio de epidemiología de casos humanos de tos ferina en la Comunidad Valenciana. Los resultados de este estudio muestran un claro incremento de la incidencia de la tos ferina en la Comunidad Valenciana en el año 2011.

Este aumento podría tenerse en cuenta a la hora de implementar nuevas estrategias de inmunización, como la adición en el calendario de vacunación de una sexta dosis de refuerzo en la población adolescente, tal y como lleva recomendando el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría desde el año 2005³² y como ya se ha instaurado en ciertos países de Europa, en Estados Unidos y en Australia³³. Otra estrategia a seguir sería la vacunación universal de adolescentes y adultos con una dosis de vacuna que contenga componentes pertúsicos acelulares de baja carga antigénica (dTpa), y administrar un refuerzo de la misma al cabo de unos años^{21,34,35}, tal como sucede en la prevención del tétanos. En caso de imposibilidad económica o logística para la vacunación universal de adultos, la estrategia más razonable sería la vacunación selectiva en convivientes de lactantes (*cocoon strategy* o estrategia

de nido)^{21,36}. La vacunación de las embarazadas con vacuna dTpa sería también otra estrategia a seguir, ya que la transferencia de anticuerpos desde la madre al recién nacido podría proporcionar al lactante protección frente a la tos ferina durante el periodo de prevacunación^{21,37}. Adicionalmente, otra medida a tener en cuenta sería la investigación de nuevas vacunas con una protección más duradera a la infección.

Financiación

Este trabajo ha sido parcialmente financiado mediante una Beca de Investigación del Hospital Universitario de La Ribera.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A todo el personal de la RedMIVA y a los Servicios de Microbiología adscritos a la red, por la aportación de los datos.

Anexo 1. Componentes epidemiólogos de la Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad Valenciana

David Blasco Asensi, Joan García Gasulla, Alberto Arnedo Pena, Juan Bellido Blasco, Angeles Romeu García, Esther Silvestre Silvestre, Concha Herrero Carot, Lourdes Safont Adsuara, Antonio Salazar Cifre, Empar Giner Ferrando, M.ª José Borrás Moliner, José Luis Chover Lara, Juan Bayo Gimeno, Carmen Quirós Morato, Lucía Repulles Giménez, Laura Soriano Llinares, César Antón Pascual, Patricia Risent García, Carla Puchades Oliver, Irene Julve Negro, Andrés Guasch Aguilar, Nieves Fuster Camarena, Sandra Guardiola Vilarroig, Natalia Navarro Tarazaga, Teresa Taberero Escrig, Cayetano Merino Egea, Carmen Fernández García, Inmaculada Llacer Fortea, Encarna Ferrándiz Espí, José Amancio Peñuelas Ruiz, Aurelio Diestro Contreras, Vicent Morera Sobà, Gelen Jerez, Rosa González Martínez, Assumpta Silvestre García, Miquel Sentandreu Mahiques, M.ª Victoria García López de Meneses, Rosa Gomis Vicedo, Héctor Rolando Martínez, Inmaculada Ibáñez Gómez, María Vicenta Rigo Medrano, Encarna Sánchez Carratalá, Jorge Roda Ramón, Soledad Cilleruelo Hernández, Israel Cremades Bernabeu, Eva Martín-Aragón González, Mar Giner Ortín, Miguel Ángel Amat Vidal, Paloma García-Puente del Corral, Rosario Marco Aledo, Emilia Noguera Jiménez, Encarnación Vicente Martínez.

Bibliografía

- Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2008.
- Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. Paediatr Respir Rev. 2008;9:201–12.
- Paisley RD, Blaylock J, Hartzell JD. Whooping cough in adults: an update on a reemerging infection. Am J Med. 2012;125:141–3.
- Cherry JD. The present and future control of pertussis. Clin Infect Dis. 2010;51:663–7.
- 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.
- World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2010;85:385–400.
- Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. Clin Microbiol Rev. 2005;18:323–82.
- Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. Cochrane Database Syst Rev. 2011;19:CD001478.
- Nteyayabo B, de Serres G, Duval B. Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:22–7.
- Bonmarin I, Levy-Bruhl D, Baron S, Guiso N, Njamkepo E, Caro V. Pertussis surveillance in French hospitals: results from a 10 year period. Eur Surveill. 2007;12:34–8.
- Hellenbrand W, Beier D, Jensen E, Littmann M, Meyer C, Oppermann H, et al. The epidemiology of pertussis in Germany: past and present. BMC Infect Dis. 2009;9:22.
- Campbell P, McIntyre P, Quinn H, Hueston L, Gilbert GL, McVernon J. Increased population prevalence of low pertussis toxin antibody levels in young children preceding a record pertussis epidemic in Australia. PLoS ONE. 2012;7:e35874.
- Aswall JE. Health for all in the 21st century a policy framework for the WHO European region. Int J Occup Med Environ Health. 2000;13:5–13.
- Centers for Disease Control and Prevention, USA [consultado 10 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/pertussis/>
- Torres J, Godoy P, Artigues A, Codina G, Bach P, Mòdol I, et al. Outbreak of whooping cough with a high attack rate in well-vaccinated children and adolescents. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29:564–7.
- Moraga-Llop FA, Campins-Martí M. New perspectives on whooping cough in the XXI century. Are we failing to control it? Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29:561–3.
- Poolman JT, Hallander H, Halperin SA. Pertussis vaccines: where to now? Expert Rev Vaccines. 2011;10:1497–500.
- Hallander HO, Andersson M, Gustafsson L, Ljungman M, Netterlid E. Seroprevalence of pertussis antitoxin (anti-PT) in Sweden before and 10 years after the introduction of a universal childhood pertussis vaccination program. APMIS. 2009;117:912–22.
- Peña-Rey I, Martínez MV. Situación de la tos ferina en España. Red Nacional de la Vigilancia Epidemiológica de España, Área de Vigilancia de la Salud Pública, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid; 2009 [consultado 10 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Informetosferinajunio2009.pdf>
- Muñoz I, Vanaclocha H, Martín-Sierra M, González F. Microbiological Surveillance Network in the Valencian Community. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26:77–81.
- Moreno-Pérez D, Baquero-Artigao F, Rodrigo-Gonzalo-de-Liria C, Cilleruelo Ortega MJ. Tos ferina. Protocolo Número 11 de la Asociación Española de Pediatría. 2008 [consultado 10 Ago 2012]. Disponible en: www.aeped.es/protocolos/
- Datos disponibles en la página web del Centro Nacional de Epidemiología [consultado 10 Ago 2012]: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/enfermedades.shtml>
- World Health Organization. World Health Statistics [consultado 10 Ago 2012]. Disponible en: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/en/index.html
- Berbers G, Cherry J, Clark T, Decker M, Forsyth K, Fry N, et al. 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.
- Iglesias S, Martínez X, Codina G, Górriz 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. Madrid: ASFORISP; 2009. p. 53–60.
- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Coberturas de vacunación. Datos estadísticos [consultado 10 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.msp.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>
- Kallonen T, He Q. *Bordetella pertussis* strain variation and evolution postvaccination. Expert Rev Vaccines. 2009;8:863–75.
- Godfroid F, Denoël P, Poolman J. Are vaccination programs and isolate polymorphism linked to pertussis re-emergence? Expert Rev Vaccines. 2005;4:757–78.
- Fisman DN, Tang P, Richardson S, Ng-Brett V, Drews S, Low DE, et al. Laboratory factors in an apparent pertussis resurgence, Toronto, Canada 2005–2007. En: 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007.
- Leber AL, Salamon DP, Prince HE. Pertussis diagnosis in the 21st century: progress and pitfalls, part II. Clin Microbiol News. 2011;33:119–26.
- García-Martínez J, Chaves F, Salto E, Otero JR. PCR en tiempo real, inmunofluorescencia y cultivo para la detección de *Bordetella pertussis*: evaluación prospectiva y epidemiología molecular. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006;24:500–4.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2005. An Pediatr (Barc). 2005;62:158–60.
- Heininger U. Update on pertussis in children. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010;8:163–73.
- Heininger U. What the pediatric infectious disease specialist should know? Pediatr Infect Dis J. 2012;31:78–9.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60:13–5.
- Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Implementation of cocooning against pertussis in a high-risk population. Clin Infect Dis. 2011;52:157–62.
- Gonik B, Puder KS, Gonik N, Kruger M. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibodies in mothers and their newborns. Infect Dis Obstet Gynecol. 2005;13:59–61.