



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

## Vacunas acelulares (DTPa/dTpa) contra la tos ferina: duración de la protección



M. Vicenta Rigo-Medrano<sup>a,\*</sup>, José L. Mendoza-García<sup>b</sup>, Adelina Gimeno-Gascón<sup>c</sup>, Jorge Roda-Ramón<sup>a</sup>, Israel Cremades-Bernabeú<sup>a</sup>, Pedro Antequera-Rodríguez<sup>d</sup>, Pedro J. Alcalá-Minagorre<sup>e</sup>, Victoria Ortiz-de la Tabla<sup>d</sup> y Juan Carlos Rodríguez-Díaz<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Sección de Epidemiología, Centro de Salud Pública de Alicante, Alicante, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Preventiva, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

<sup>c</sup> Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

<sup>d</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de San Juan, Alicante, España

<sup>e</sup> Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 22 de octubre de 2014

Aceptado el 26 de enero de 2015

On-line el 27 de febrero de 2015

#### Palabras clave:

Tos ferina

Vacunación

Epidemiología

Vacunas acelulares

Vacunas contra difteria, tétanos y tos ferina acelular

### R E S U M E N

**Introducción:** En el último decenio se ha documentado un incremento en la incidencia de casos de tos ferina en países desarrollados.

**Objetivo:** Conocer si la administración de la dTpa en lugar de la DTPa como 5.<sup>a</sup> dosis podría estar contribuyendo a la aparición de los casos.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo de los casos de tos ferina declarados durante una epidemia en la ciudad de Alicante, durante los 5 primeros meses de 2014. Se consideraron casos de tos ferina aquellos confirmados por la PCR. Para el análisis del tiempo de protección se incluyó a vacunados con 5 dosis.

**Resultados:** Se notificaron 104 casos de tos ferina confirmados por la PCR, 85 casos (82%) tenían 5 dosis de la vacuna. El tiempo de protección en años mostró una media (DE)  $2,1 \pm 1,1$  años con la dTpa y de  $5,1 \pm 1,5$  con la DTPa ( $p < 0,001$ ). En cuanto a la protección, ajustada por edad, se observa que pasados 3 años solo el 47,6% de los vacunados con dTpa la mantenían y en los vacunados con la DTPa estaban protegidos el 100% ( $p < 0,001$ ).

**Conclusión:** Nuestro estudio encontró que los vacunados correctamente contra la tos ferina y a quienes en la última dosis de revacunación se les administró dTpa tuvieron un periodo de protección más corto que los que fueron vacunados con DTPa.

© 2015 Elsevier España, S.L.U.

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

## Acellular vaccines (DTPa/dTpa) against whooping cough, protection duration

### A B S T R A C T

**Introduction:** An increase in whooping cough in most of the developed countries has been detected in the last decade.

**Objective:** To determine whether the administration of dTpa vaccine instead of DTPa fifth dose is contributing to the appearance of these cases.

**Methods:** A descriptive study based on cases of whooping cough reported during an epidemic period in the city of Alicante in the first 5 months of 2014. Only pertussis cases confirmed by PCR were included in the study, and only those vaccinated with 5 doses were included in the analysis of the period of protection.

**Results:** A total of 104 cases of pertussis confirmed by PCR were reported, with 85 cases (82%) having had 5 doses of vaccine. The mean time and standard deviation (SD) of protection was  $2.1 \pm 1.1$  years with dTpa, and  $5.1 \pm 1.5$  years with DTPa ( $p < .001$ ). In the protection, adjusted for age, it was observed that,

#### Keywords:

Pertussis

Vaccination

Epidemiology

Acellular vaccines

Diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rigo\_vic@gva.es (M.V. Rigo-Medrano).

after 3 years, only 47.6% of people vaccinated with dTpa were still protected, while people vaccinated with DTPa were 100% protected ( $P < .001$ ).

**Conclusions:** This study found that people who were properly vaccinated against pertussis and received their last re-vaccination dose with dTpa had a shorter period of protection than those who were vaccinated with DTPa.

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

## Introducción

En el último decenio se ha documentado un incremento cíclico en la incidencia de casos de tos ferina en la mayoría de países desarrollados<sup>1,2</sup>. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en España se pasó de 345 declarados en el año 2002 a 2.342 en el 2013<sup>3</sup>. Aunque puede afectar a individuos de todas las edades, se observa un patrón epidemiológico con una distribución etaria bimodal: en lactantes menores de 6 meses y en adolescentes y adultos<sup>4</sup>.

Se estima que a nivel mundial la enfermedad causa más de 250.000 muertes, la mayoría de ellas en lactantes de menos de 6 meses<sup>5</sup>. Es en este grupo de edad donde se produce un mayor número de hospitalizaciones, debido a los síntomas respiratorios, dificultades de alimentación y las pausas de apnea. En estos lactantes puede producir un cuadro grave, denominado tos ferina maligna o fulminante<sup>6</sup>, en el que el paciente presenta un cuadro de hipertensión pulmonar y shock.

Ni la infección ni la inmunización (vacunas con células enteras o acelulares) confieren inmunidad de por vida, debido a que esta va menguando con el tiempo<sup>7,8</sup>. Así *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) está presente en países con elevadas coberturas de vacunación en niños, produciendo ondas epidémicas cada 3 o 4 años<sup>9,10</sup>. Los brotes de tos ferina han dejado de ser algo anecdótico y se presentan con cierta frecuencia en el ámbito familiar, escolar e incluso comunitario<sup>11,12</sup>. La inmunidad adquirida después de la infección natural por *B. pertussis* disminuye con el tiempo y se mantiene entre 3,5 y 15 años<sup>7,13</sup>. La efectividad de las vacunas frente a tos ferina se estima entre 60 y 99% y la protección tras una serie de 3 dosis de vacuna dura entre 5 y 7 años para caer gradualmente con el paso del tiempo<sup>8,10</sup>. La vacuna frente a *B. pertussis* no confiere protección frente a otras especies del mismo género<sup>14</sup>.

En los años 60 se comercializó en España una vacuna inactivada de células completas frente a tos ferina, combinada con los toxoides diftérico y tetánico (DTP), y se procedió a la vacunación en 2 campañas a la edad de 3 años. Desde 1975, año en que se aprueba el primer calendario de vacunación infantil, hasta 1995, se administraban 3 dosis de vacuna DTP a los 3,5 y 7 meses de edad. En 1996 se introdujo la 4.<sup>a</sup> dosis a los 15–18 meses y se establecen las edades de administración de las 3 primeras dosis a los 2–3 meses, 4–5 meses, y 6–7 meses de edad. En el año 2001 se aprobó la administración de una 5.<sup>a</sup> dosis de DTP de carga elevada (DTPa) a los 4–6 años, que se fue incorporando progresivamente en las distintas comunidades autónomas. En el año 2005 se sustituyó la vacuna frente a tos ferina de células enteras por la vacuna de tos ferina acelular para todas las dosis administradas<sup>4,15</sup>. Las vacunas acelulares se diferencian de las que contienen células enteras por el tipo y cantidad de los antígenos, los métodos de producción y el tipo de coadyuvantes, lo que contribuye a las diferencias en las respuestas inmunes producidas<sup>14</sup>.

Las coberturas de vacunación aumentaron progresivamente y se mantienen por encima del 90% desde 1996 y por encima del 95% desde 2001; en 2011 la cobertura nacional con la serie primaria (3 dosis en menores de un año) fue de 97,0 y de 94,1% con la dosis de recuerdo en el segundo año de vida. En la Comunidad Valenciana en mayo de 2010 se dieron instrucciones para sustituir la

dosis de DTPa de los 4–6 años por una dosis de baja carga (dTpa), al haberse observado una tendencia a una menor reactividad con similar inmunogenicidad<sup>4,16</sup>. El objetivo de los programas de vacunación frente a tos ferina es disminuir la circulación de la *B. pertussis* para prevenir la enfermedad en los lactantes. El programa de vacunación vigente incluye las siguientes dosis: primovacuna con DTPa, a los 2, 4 y 6 meses de edad, primera dosis de recuerdo con DTPa, a los 18 meses de edad, segunda dosis de recuerdo con dTpa, a los 6 años de edad<sup>4</sup>. Actualmente en España están disponibles distintas vacunas acelulares constituidas por antígenos de *B. pertussis*. Todas ellas son vacunas combinadas con otros antígenos que confieren inmunidad frente a otras enfermedades y pueden ser trivalentes, pentavalentes o hexavalentes. Según la cantidad de antígeno pueden ser de carga elevada (DTPa), que se utilizan en primovacuna, o de baja carga (dTpa), utilizadas en la vacunación de recuerdo a partir de los 4 años<sup>4,15</sup>.

En España la tos ferina es una enfermedad de declaración desde el año 1904; desde 1995 se recogen los casos de enfermedad de manera individualizada. Después de un largo periodo de tiempo con elevadas coberturas de vacunación y baja incidencia de tos ferina, se está observando un incremento que hay que interpretar bajo diferentes circunstancias<sup>17–19</sup>. Independientemente del posible incremento en la notificación de casos debido a la mejora de la sospecha clínica de tos ferina y a la disponibilidad de pruebas diagnósticas sencillas y rápidas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que han podido contribuir a un aumento de la declaración, los resultados indican un incremento real de la incidencia de la enfermedad<sup>4,18</sup>.

En Europa en los años 2010 a 2012 se han visto grandes brotes particularmente en Australia, los Países Bajos y el Reino Unido, con una mortalidad significativa en los lactantes<sup>2,20</sup>. Las posibles causas del resurgimiento de la tos ferina son aún objeto de debate e incluyen la disminución de la inmunidad inducida por las vacunas, el cambio de las vacunas de células enteras, las vacunas acelulares menos eficaces y la adaptación de *B. pertussis*<sup>9,10,13</sup>.

El repunte de casos de tos ferina en España y el patrón de distribución por edad son concordantes con la historia de vacunación en España, y con lo observado en otros países, y puede ser explicado por el acúmulo de individuos susceptibles, correspondientes a personas nacidas durante los años de bajas coberturas, así como a la pérdida de inmunidad poblacional (natural o adquirida por la vacunación), después de un largo periodo de tiempo con escasa circulación de la infección entre la población<sup>15,18</sup>.

En la Comunidad Valenciana también se ha descrito un claro incremento de la incidencia, con afectación de menores de 14 años con más de 3 dosis de vacuna<sup>16</sup>. La tasa de incidencia de los 3 últimos años en la Comunidad Valenciana se sitúan en un rango de 2,58 a 4,86 casos por 100.000 habitantes. El año 2011 fue el que arrojó la mayor incidencia. En la ciudad de Alicante las tasas en el último quinquenio oscilaron entre 0,82 a 6,34. Los años 2011 y 2013 fueron los de mayor incidencia en Alicante, pero las características epidemiológicas fueron diferentes: niños vacunados con pauta completa, edad entre 6 y 10 años y agrupaciones por centro escolar. La incidencia de la enfermedad en los 5 primeros meses del 2014 superó en casi 5 veces la registrada en el mismo periodo de tiempo de 2013, escolares vacunados con menor lapso de tiempo transcurrido entre

la administración de la 5.<sup>a</sup> dosis y la enfermedad, que lo descrito en la bibliografía<sup>10</sup>. Esta circunstancia nos llevó a plantearnos este trabajo con el objetivo de conocer si la administración de la dTpa en lugar de la DTPa como quinta dosis podía estar contribuyendo a la aparición de los casos.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de los casos de tos ferina declarados durante una epidemia en la ciudad de Alicante, durante los 5 primeros meses de 2014. Se consideraron casos de tos ferina solo aquellos que fueron confirmados. La prueba confirmatoria realizada por los servicios de microbiología de los hospitales de referencia de la ciudad de Alicante fue la PCR para *B. pertussis* en muestras nasofaríngeas.

Las fuentes de datos utilizadas fueron varias. Los datos referidos a los casos se obtuvieron del Sistema de Vigilancia Epidemiológica, basado en la notificación automática de los diagnósticos realizados a través del Sistema de Información Ambulatoria, integrado en ABUCASIS (una aplicación informática de gestión sanitaria de Atención Primaria) que tiene como fuente de datos válidos la historia clínica electrónica única y centralizada con un número de identificación que es el número SIP de la tarjeta sanitaria, y por el Sistema de Vigilancia Microbiológica (RedMIVA). Es la Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Alicante la que gestiona los casos detectados. La RedMIVA está orientada a la vigilancia y a la investigación microbiológica y epidemiológica, basadas en la recogida sistemática de los resultados de los laboratorios de microbiología del sistema sanitario (Hospital Clínico de San Juan y Hospital General Universitario de Alicante). Se encarga de recoger diariamente todos los resultados de las pruebas realizadas en los servicios y unidades de microbiología, almacenarlos y analizarlos en un sistema centralizado y difundir posteriormente la información a los centros de salud pública de los departamentos de salud de la comunidad.

En todos los casos se realizó un cuestionario estandarizado que recogió las variables de identificación, clínicas y epidemiológicas. Se analizan variables personales (sexo, edad), clínicas (síntomatología, complicaciones y evolución) y epidemiológicas (antecedente de contacto conocido), fecha de inicio de los síntomas, centro escolar/ocupación, número de dosis de vacuna recibidas, tipo de vacuna y fecha de la última dosis recibida. Los datos referidos a vacunación se obtuvieron del Sistema de Información Vacunal y del módulo Registro de vacunas nominal (RVN), donde se registra cada acto vacunal y que permite conocer el historial vacunal y las posibles reacciones adversas.

Se realizó una descripción general de la epidemia, y para el análisis del tiempo de protección se incluyeron casos vacunados con 5 dosis. El tiempo se ha analizado bajo 2 vertientes: tiempo epidemiológico referido al momento de inicio de los síntomas y tiempo de protección de la vacuna, referido al periodo de tiempo transcurrido entre la última dosis (5.<sup>a</sup>) y la enfermedad. Para la comparación de medias se utilizó la t de Student y para el resto de variables descriptivas la Ji cuadrado o la prueba exacta de Fisher si alguno de los efectivos esperados era inferior a 5, a una significación del 95%. Se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística binaria ajustado por edad y para valorar el tiempo de protección según tipo de vacuna se ha utilizado el estimador de Kaplan-Meier. Como aplicación estadística se utilizó el SPSS versión 19.

## Resultados

Entre enero y mayo de 2014 fueron notificados un total de 104 casos de tos ferina, confirmados por la PCR, que afectaron fundamentalmente a niños vacunados entre 6 y 12 años de edad. En ese

**Tabla 1**

Características de los casos de tos ferina PCR positivos, declarados durante una epidemia en 2014

	Total casos (n = 104)	
	%	n
<b>Sexo</b>		
Hombre	54,8	57
<b>Grupos de edad en años</b>		
<3 años	3,8	4
3 < 6 años	1,9	2
6 < 9 años	15,4	16
9 < 12 años	45,2	46
≥12 años	34,6	36
<b>Estado vacunal</b>		
Adecuado para la edad	89,4	93
Incompleto	1,9	2
Desconocido	8,7	9
<b>Quinta dosis administrada</b>		
dTpa	20,2	21
DTPa	61,5	64
No recibieron la 5. <sup>a</sup> dosis	18,3	19
<b>Presencia de síntomas</b>		
Apnea	13,5	14
Cianosis	3,8	4
Estridor	17,3	18
Síntomas catarrales	42,3	44
Tos	96,2	100
Tos paroxística	63,5	66
Vómitos	25	26
Otros síntomas	11,5	12
<b>Hospitalizaciones</b>		
Sí	1,9	2

DTPa: vacuna difteria tétanos *pertussis* acelular de alta carga; dTpa: vacuna difteria tétanos *pertussis* acelular de baja carga.

periodo de tiempo se notificaron un 470% más que el año anterior. Los casos se agruparon en centros escolares, sin observar diferencias significativas por sexo, con una razón hombre/mujer de 1,2. En la **tabla 1** se pueden observar las características descriptivas de los casos en su totalidad así como las características clínicas y epidemiológicas. Por la edad de afectación, gran parte de los casos se relacionaron epidemiológicamente con centros docentes. Se detectaron 5 brotes epidémicos en sendos centros, el número de casos por brote osciló entre 3 y 44 casos con una media de 15. La vacunación era adecuada para la edad en 93 (89,4%) de los enfermos, 85 de ellos con pauta completa de 5 dosis. No se presentaron complicaciones. Se requirió hospitalización en 2 ocasiones. Todos los casos se resolvieron con la curación. La duración de la epidemia fue de 15 semanas (**fig. 1**).

De todos los casos registrados solo el 1,9% (2) fueron menores de un año y el 10% mayores de 16 años, algunos de ellos del entorno familiar y docente de los niños.

En la **tabla 2** se pueden observar las características de los casos de tos ferina con 5 dosis de vacuna administrada, diferenciando entre los que recibieron DTPa y dTpa. Se aprecia que la sintomatología es similar aunque llama la atención la diferencia en la presencia de tos paroxística, que fue más frecuente (64,1%) en los vacunados con DTPa. En ambos grupos los síntomas catarrales y la tos son los predominantes.

El tiempo de protección en años mostró una media (DE) de 2,1 ± 1,1 años con la dTpa y de 5,1 ± 1,5 con la DTPa (p < 0,001). En cuanto a la protección, ajustada por edad, se observa que pasados 3 años solo el 47,6% de los vacunados con dTpa la mantenían y en los vacunados con la DTPa estaban protegidos el 100% (p < 0,001), pasados 4 años solo el 4,8% de los vacunados con dTpa mantenían la protección frente al 95,3% de los vacunados con DTPa (p = 0,016) (**tabla 3**).

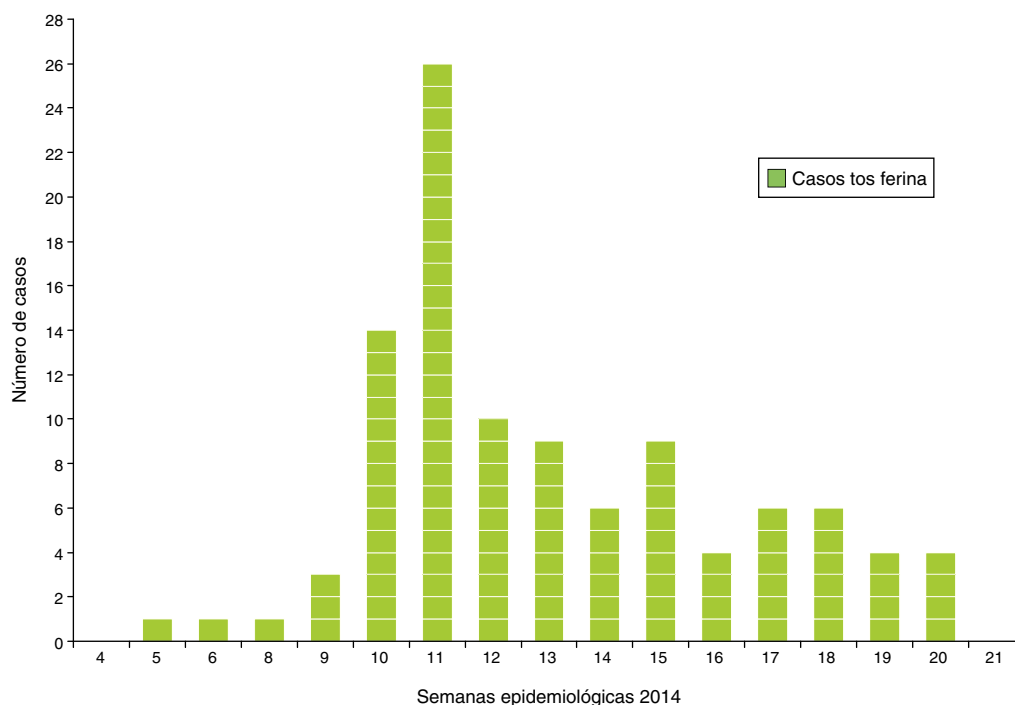


Figura 1. Curva epidémica de los casos de tos ferina declarados durante la epidemia de 2014, en la ciudad de Alicante, España. (n = 104).

Tabla 2

Características de los casos de tos ferina PCR positivos con 4 dosis administradas de la vacuna DTPa y una quinta dosis administrada de DTPa/dTpa durante una epidemia en 2014

	Última vacuna recibida (5.ª dosis)		p
	dTpa (N = 21) % (n)	DTPa (N = 64) % (n)	
<b>Sexo</b>			
Hombre	38,1 (8)	64,1 (41)	0,037
<b>Edad distribución</b>			
6 a <9 años	76,2 (16)	0 (0)	
9 a <12 años	23,8 (5)	64,1 (41)	
≥ a 12 años	0 (0)	35,9 (23)	
<b>Presencia de síntomas</b>			
Apnea	4,8 (1)	10,9 (7)	0,4
Cianosis	0 (0)	1,6 (1)	-
Estridor	14,3 (3)	15,6 (10)	0,6
Síntomas catarrales	42,9 (27)	42,2 (27)	0,9
Tos	85,7 (18)	98,4 (63)	0,045
Tos paroxística	42,9 (9)	64,1 (41)	0,08
Vómitos	19 (4)	25,0 (16)	0,4
Otros síntomas	0 (0)	14,1 (9)	-

DTPa: vacuna difteria tétanos *pertussis* acelular de alta carga; dTpa: vacuna difteria tétanos *pertussis* acelular de baja carga.

La presentación gráfica del tiempo de protección en meses, para cada uno de los casos vacunados con 5 dosis, viene representada en la figura 2 para cada tipo de vacuna, apreciándose diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

## Discusión

En la ciudad de Alicante los casos registrados en los 5 primeros meses de 2014 supusieron un incremento, respecto a años anteriores, de más del 400%. Los casos durante la epidemia de 2014 fueron fundamentalmente niños entre 6 y 12 años todos vacunados correctamente, sin observarse diferencias por sexo. Estas características se correspondían con lo que estaba sucediendo en otros países que

Tabla 3

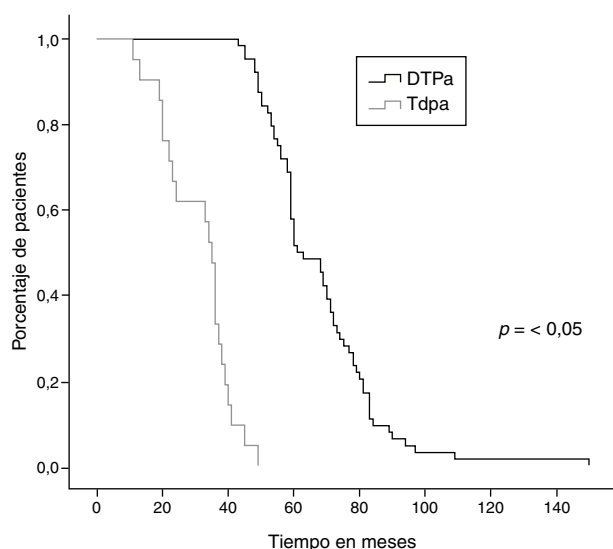
Tiempo de protección desde la quinta dosis de la vacuna dTpa/DTPa hasta el inicio de los síntomas en casos de tos ferina PCR positivos, durante una epidemia en 2014

	Última dosis recibida (5.ª dosis)		p <sub>c</sub>	p <sub>a</sub>
	dTpa (N = 21)	DTPa (N = 64)		
<b>Tiempo de protección en años % (n)</b>				
>3 años	47,6 (10)	100 (64)	<0,001	<0,001
>4 años	4,8 (1)	95,3 (61)	<0,001	0,016
>5 años	0	57,8 (37)	-	-
>6 años	0	35,9 (23)	-	-
>7 años	0	10,9 (7)	-	-
<b>Tiempo de protección en años</b>				
Media (DE)	2,1 ± 1,1	5,1 ± 1,5	<0,001	

DTPa: vacuna difteria tétanos *pertussis* acelular de alta carga; dTpa: vacuna difteria tétanos *pertussis* acelular de baja carga; p<sub>a</sub>: ajustada por edad; p<sub>c</sub>: cruda.

rutinariamente utilizaban las vacunas acelulares<sup>1,10,20</sup>. En un estudio de las epidemias de 2010 y 2012 en California encontraron una inusual carga de la enfermedad entre los niños de 7 a 10 años<sup>13</sup>. La gran mayoría de los niños en este grupo de edad con tos ferina fueron totalmente vacunados con 5 dosis de DTPa, lo que indica un problema de la eficacia de la vacuna en lugar de la falta de vacunación. Se observó también un pico de incidencia entre los 13 y 14 años de edad, un grupo que fue muy recientemente vacunado con la vacuna dTpa. En 2006 en EE. UU., se recomendó la vacuna dTpa para adultos y adolescentes, en la vacunación de rutina recomendada a la edad de 11-12 años, aunque la reducción relativa de la incidencia de la tos ferina en los adolescentes de entre 11 a 12 años demuestra la eficacia de la vacuna de forma inmediata, el creciente número de casos en adolescentes de 13 a 14 años sugiere que la inmunidad desaparece después de la vacunación con dTpa en aquellos adolescentes totalmente vacunados con vacunas acelulares durante la infancia<sup>1</sup>.

Entre las cohortes estudiadas en este trabajo encontramos los primeros niños vacunados con dTpa como última dosis, lo que nos permitió realizar el estudio a pesar del poco tiempo transcurrido



**Figura 2.** Tiempo de protección desde la última dosis de DTPa/dTpa hasta el inicio de los síntomas en casos de tos ferina PCR positivos, durante la epidemia de 2014 (n = 85).

DTPa: vacuna difteria tétanos *pertussis* acelular de alta carga.  
dTpa: vacuna difteria tétanos *pertussis* acelular de baja carga.

desde la utilización de la referida vacuna. Estudios de seguimiento a largo plazo, realizados en países occidentales que utilizan vacunas acelulares, han puesto de manifiesto el descenso de la inmunidad tras las dosis de recuerdo<sup>10,21</sup>. La vacuna acelular, aunque es menos reactogénica, presenta una capacidad inmunogénica menor que las formas completas, y un mayor efecto de debilitamiento inmunitario con los años<sup>8,13</sup>.

Nuestro estudio encontró que los vacunados en primovacuna (2, 4, 6 meses) y en la primera dosis de recuerdo (18 meses) con DTPa y a quienes en la última dosis de revacunación (4-6 años) se les administró dTpa, tuvieron un periodo de protección mucho más corto que los que fueron vacunados con DTPa en toda la pauta vacunal. Sabemos que las limitaciones más importantes de nuestro estudio son el corto periodo de estudio (5 meses) con un número de pacientes limitado y referido a un territorio concreto. No obstante, los resultados ponen de manifiesto en ese grupo la escasa duración temporal de la protección de las vacunas acelulares de baja carga. Según Koepke et al., esta pérdida precoz de la inmunidad adquirida se ha observado con las 2 opciones comercializadas de vacunas acelulares de baja carga antigénica<sup>21</sup>. Esta disminución de los títulos de anticuerpos protectores puede ser una de las causas que justifiquen las diferencias obtenidas en este estudio. Sin embargo, el reciente resurgimiento en muchos países debería incitar una mirada más atenta a los aspectos de la tos ferina que hacen que persista<sup>22</sup>. Una cuestión sin resolver plenamente es por qué *B. pertussis* no ha dejado de circular entre la población, incluso cuando la que se usaba sistemáticamente era la vacuna celular<sup>4,20</sup>. Entre las teorías expuestas para explicar estos fenómenos, una de las que mayor atención ha suscitado en los últimos años es la posible selección de cepas «resistentes» a la acción inmunitaria inducida por la vacunación. Aunque estudios posteriores<sup>14</sup> han descartado esta posibilidad, lo que se ha puesto de manifiesto es una continua evolución genética de las cepas circulantes que, aunque afecta incluso a los genes que codifican los principales determinantes antigénicos, como la subunidad S1 de la toxina pertussis y la pertactina, no parece obedecer a una acción selectiva inmunitaria, pero tiende a una disminución de la diversidad clonal y la expansión de aquellos clones más «eficaces» que se asocian a los periodos epidémicos cíclicos descritos. Las vacunas

acelulares contienen de 1 a 5 antígenos: toxina pertussis, hemaglutinina filamentosa, pertactina (PRN) y 2 aglutinógenos de fimbrias. Los diversos cambios antigénicos descritos en las cepas circulantes a lo largo de los años, como por ejemplo la aparición de cepas deficientes en PRN, podrían explicar el menor poder inmunógeno de las vacunas acelulares al uso, sobre todo las que contienen PRN.

El control y la prevención de la tos ferina requieren un diagnóstico rápido, junto con el aislamiento y tratamiento de los casos confirmados y la profilaxis antibiótica de los contactos<sup>23</sup>. Las técnicas diagnósticas (cultivo, inmunofluorescencia directa o serología) han sido consideradas poco sensibles y específicas o demasiado lentas<sup>24</sup>. Las técnicas moleculares, como la PCR, se han aplicado con éxito a la detección de *B. pertussis* en diferentes muestras clínicas<sup>7</sup>. La utilización en nuestro medio de la PCR ha permitido la detección rápida de los casos entre los grupos de contacto, dado que se realizó a aquellos que presentaban una historia previa de episodios de tos, con toma de muestra previa al inicio de la profilaxis antibiótica.

Una de las principales estrategias empleadas para la prevención se basa en la rápida detección de los casos índice y los contactos, el tratamiento y la profilaxis antibiótica y, sobre todo, la optimización de la vacunación<sup>23</sup>. Una medida preventiva fundamental es incrementar mediante vacunación la inmunidad efectiva de los adolescentes y adultos jóvenes, que actúan como reservorio y transmisión de la enfermedad<sup>4,15,25</sup>.

También se ha observado una pérdida paulatina de la inmunidad efectiva tras 5 dosis de DTPa<sup>10,26</sup>. Para evitar ese efecto, estamos de acuerdo con otros autores<sup>27</sup> en que se deben plantear nuevas estrategias de vacunación frente a la tos ferina. Una de ellas es la adición de una 6.ª dosis de refuerzo en la población adolescente, tal y como recomienda el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría en el Calendario de 2014<sup>15</sup>, sobre todo tras la inclusión de vacunas de baja carga antigénica (dTpa) en la 5.ª dosis, administrada entre los 4 y 6 años de edad. Otra estrategia sería la vacunación universal de adultos y adolescentes con una vacuna que contenga los componentes pertúsicos acelulares de baja carga antigénica y administrar un refuerzo cada 10 años, tal y como sucede con el tétanos<sup>4,27</sup>.

La protección de los lactantes de menor edad supone un doble reto. Por una parte es el grupo con mayor posibilidad de formas graves de enfermedad, y además carece de inmunidad efectiva, ya que los calendarios vacunales no inician la vacunación específica hasta las 6-8 semanas de vida. Se ha contemplado una estrategia del nido, consistente en la vacunación selectiva de convivientes de estos lactantes<sup>4,15,27</sup>.

Recientemente, algunas agencias han introducido la recomendación de la vacunación de la embarazada, a partir de las 27 semanas de gestación, como la forma efectiva para proteger al lactante en los primeros meses de vida<sup>15,28</sup>. La transferencia de anticuerpos desde la madre al recién nacido proporciona protección frente a la tos ferina en el periodo prevacunación y de máximo riesgo para formas graves de enfermedad<sup>29</sup>. Esta opción se puede complementar con el adelantamiento de la vacunación al periodo neonatal<sup>30</sup>, debiéndose ampliar estudios sobre su seguridad y rendimiento de la vacuna en recién nacidos<sup>4,24</sup>.

La mejor manera de prevenir la tos ferina es implementando nuevas estrategias de vacunación que puedan ayudar a reducir la transmisión de esta enfermedad, y la obtención en un futuro de vacunas más efectivas a lo largo del tiempo, un reto importante para todos los profesionales de la salud.

### Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener conflicto de intereses en el artículo.

## Bibliografía

- Center for Disease Control and Prevention. Pertussis epidemic Washington, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;20:517–22.
- Bart MJ, Harris SR, Advani A, Arakawa Y, Bottero D, Bouchez V, et al. Global population structure and evolution of *Bordetella pertussis* and their relationship with vaccination. *MBio.* 2014;5:e01074.
- WHO vaccine-preventable diseases: Monitoring system. 2014 global summary. [consultado 21 Jul 2014]. Disponible en: [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/incidences?c=ESP](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/incidences?c=ESP)
- Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-de Miguel A, González-Romo F, Moraga-Llop FA, Arístegui-Fernández J, et al. Whooping cough in Spain. Current epidemiology, prevention and control strategies. Recommendations by the Pertussis Working Group. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:240–53.
- Fauci AS, Morens DM. The perpetual challenge of infectious diseases. *N Engl J Med.* 2012;366:454–61.
- Sawal M, Cohen M, Irazuzta JE, Kumar R, Kirton C, Brundler M-A, et al. Fulminant pertussis: A multi-center study with new insights into the clinico-pathological mechanisms. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44:970–80.
- Riffelmann M, Mohr J, Hellenbrand W, Wirsing von Koenig CH. Time since last vaccine dose in PCR-positive and PCR-negative children with suspected pertussis to monitor pertussis vaccine effectiveness. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33:805–8.
- Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Rowhani-Rahbar A, Baxter R. Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. *Pediatrics.* 2013;131:e1716–22.
- Sheridan S, Ware R. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection. *JAMA.* 2012;308:454–6.
- 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.
- Aizpurua Galdeano P, Rivas Fernández MA. ¿Hay relación entre los últimos brotes de tosferina y el uso de vacuna acelular? *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2014;16:81–4.
- Sala-Farré M-R, Arias-Varela C, Recasens-Recasens A, Simó-Sanahuja M, Muñoz-Almagro C, Pérez-Jové J. Pertussis epidemic despite high levels of vaccination coverage with acellular pertussis vaccine. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:27–31.
- 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.
- Edwards KM, Berbers GAM. Immune responses to pertussis vaccines and disease. *J Infect Dis.* 2014;209:S10–5.
- Moreno-Pérez D, Alvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N, et al. Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2014 recommendations. *An Pediatr (Barc).* 2014;80, 55.e1–55.e37.
- Gil-Tomás JJ, Colomina-Rodríguez J, Martínez-Macias O, Borrás-Mañez M, Guerrero-Espejo A. Situation of pertussis in Valencian Community: An epidemic revival? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:590–4.
- Crespo I, Domínguez A. Tos ferina: cambios en la epidemiología. España 2000–2011. *Vacunas.* 2013;14:155–61.
- Manzanares S, Lafuente S, Martí M, Simon P, Gorrindo P, Caylà JA. Incidence of whooping cough in the city of Barcelona between 1999 and 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:156–8.
- Fernández-Cano MI, Armadans Gil L, Martínez Gómez X, Campins Martí M. Incidence of whooping cough in Spain (1997–2010): An underreported disease. *Eur J Pediatr.* 2014;173:721–6.
- Amirthalingam G, Gupta S, Campbell H. Pertussis immunisation and control in England and Wales, 1957 to 2012: A historical review. *Euro Surveill.* 2013;18, pii=20587. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20587>.
- Koepke R, Eickhoff JC, Ayele RA, Petit AB, Schauer SL, Hopfensperger DJ, et al. Estimating the effectiveness of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) for preventing pertussis: Evidence of rapidly waning immunity and difference in effectiveness by Tdap brand. *J Infect Dis.* 2014;210:942–53.
- Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012—the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med.* 2012;367:785–7.
- Kowalzik F, Barbosa AP, Fernandes VR, Carvalho PR, Avila-Aguero ML, Goh DYT, et al. Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:238–42.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales y de Igualdad. Grupo de Trabajo Tos Ferina 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. [consultado 21 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.msp.es/va/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/TosFerina.pdf>
- 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.
- Tartof SY, Lewis M, Kenyon C, White K, Osborn A, Liko J, et al. Waning immunity to pertussis following 5 doses of DTaP. *Pediatrics.* 2013;131:1047–52.
- Moraga-Llop FA, Mendoza-Palomar N, Muntaner-Alonso A, Codina-Grau G, Fàbregas-Martori A, Campins-Martí M. Pertussis in fully vaccinated infants and children. Are new vaccination strategies required? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:236–41.
- 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 Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62:131–5.
- 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.
- Warfel JM, Papin JF, Wolf RF, Zimmerman LI, Merkel TJ. Maternal and neonatal vaccination protects newborn baboons from pertussis infection. *J Infect Dis.* 2014;210:604–10.