



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

## Impacto en niños menores de un año del programa de vacunación con dTpa en embarazadas en Castelló



Andrea Chong-Valbuena<sup>a,b,\*</sup>, Ángel Garay-Moya<sup>a,b</sup>, Ana Vizcaíno<sup>a</sup>, Noemi Meseguer-Ferrer<sup>a</sup>, Susana Sabater-Vidal<sup>c</sup> y Juan Bellido-Blasco<sup>a,d,e</sup>

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

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Preventiva, Consorci Hospital General Universitari de València, València, España

<sup>c</sup> Servicio de Microbiología, Hospital General Universitari de Castelló, Castelló, España

<sup>d</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universitat Jaume I, Castelló, España

<sup>e</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), grupo 41, València, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 6 de agosto de 2019

Aceptado el 3 de enero de 2020

On-line el 10 de febrero de 2020

#### Palabras clave:

Tosferina

Vacunas

Impacto

Embarazo

Lactante

### R E S U M E N

**Introducción:** Se analiza el cambio en las tasas de incidencia de tosferina en menores de un año en Castelló, antes y después de la introducción de la vacunación a embarazadas en enero de 2015.

**Métodos:** Se han comparado las tasas de incidencia del periodo postvacunal (2015-2018) con el prevacunal (2011-2014) en todas las edades, niños de 3 a 11 meses y menores de 3 meses. Se han calculado los riesgos relativos y sus intervalos de confianza al 95%.

**Resultados:** La tasa global fue superior en el periodo postvacunal que en el prevacunal (0,23 vs. 0,15 por 1.000 personas-año), pero disminuyó en los menores de 3 meses. Los riesgos relativos fueron: 1,56 (IC 95% 1,34-1,82) para todas las edades; 1,73 (IC 95% 0,87-3,57) para 3 a 11 meses, y 0,35 (IC 95% 0,16-0,69) para menores de 3 meses. Un patrón similar se observó para niños hospitalizados.

**Conclusiones:** La tasa de incidencia en menores de 3 meses se redujo en un 65%, y el riesgo de hospitalización en un 71%, lo que evidencia que la medida ha sido efectiva. Esta reducción de la incidencia ocurrió de forma específica en este grupo de edad y no en otros.

© 2020 Elsevier España, S.L.U.

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

## Impact in children under the age of one of Tdap vaccination programme on pregnant women in Castelló

### A B S T R A C T

**Introduction:** The objective was to compare incidence rates of pertussis in children under the age of one in Castelló, before and after the introduction of vaccination of pregnant women in January 2015.

**Methods:** The incidence of the post-vaccine period (2015-2018) was compared with the pre-vaccine period (2011-2014) in all ages, in children from 3 to 11 months and under 3 months. The relative risks and their 95% confidence intervals (95% CI) were calculated.

**Results:** The overall rate of pertussis in all ages was higher in the post-vaccine period than in the pre-vaccine period (0.23 vs. 0.15 per 1.000 person-years), but decreased in those under 3 months. The relative risks were: 1.56 (95% CI 1.34-1.82) in all ages; 1.73 (95% CI 0.87-3.57) for children aged 3 to 11 months, and 0.35 (95% CI 0.16-0.69) for children under 3 months. A similar pattern was observed for hospitalised children.

**Conclusions:** The incidence rate in children under 3 months was reduced by 65% in the period after the intervention, and the hospitalisation risk rate by 71%, suggesting that the measure has been effective and specific for this age group.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

#### Keywords:

Pertussis

Vaccines

Impact

Pregnancy

Infant

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: chong\_man@gva.es (A. Chong-Valbuena).

## Introducción

Actualmente la tosferina se considera una enfermedad reemergente incluso en poblaciones con altas coberturas vacunales<sup>1,2</sup>, como en España<sup>3</sup>. Los menores de un año son la población más vulnerable, especialmente los lactantes menores de 2 meses, que no han recibido la primera dosis de vacuna<sup>4,5</sup>.

Por este motivo, se introdujo la inmunización con la vacuna difteria-tétanos-tosferina acelular (dTpa) a madres en el tercer trimestre de gestación para proteger a los neonatos por el paso transplacentario de anticuerpos<sup>6–8</sup>. Estudios observacionales han mostrado una efectividad vacunal superior al 90%<sup>9,10</sup>. En la Comunitat Valenciana esta práctica se implantó sistemáticamente en enero de 2015<sup>11</sup>. Sin embargo, la incidencia global de la tosferina en Castelló no disminuyó.

El objetivo de este estudio ha sido valorar si ha habido cambios en las tasas de incidencia de tosferina en Castelló en los periodos anterior y posterior a la introducción de la vacunación en embarazadas contra la tosferina dentro del grupo de menores de un año edad.

## Métodos

**Población y periodo.** Área del Centro de Salud Pública de Castelló (Comunitat Valenciana), de 2011 a 2018. Las poblaciones se han tomado del Instituto Valenciano de Estadística<sup>12</sup>.

**Tabla 1**  
Comparación de las características de los casos en los periodos prevacunales y postvacunales

Variables categóricas	Categoría	Total	PREvac (2011-2014)		POSTvac (2015-2018)		p <sup>a</sup>
			n	%	n	%	
Grupos de edad, años	< 1	85	51	18,0	34	7,8	0,001
	1-4	101	27	9,5	74	17,1	
	5-9	167	48	17,0	119	27,4	
	10-14	199	101	35,7	98	22,6	
	15-49	121	43	15,2	78	18,0	
	≥ 50	44	13	4,6	31	7,1	
Sexo	Total	717	283	100	434	100	0,706
	Hombre	328	127	44,9	201	46,3	
	Mujer	389	156	55,1	233	53,7	
Paciente extranjero	Total	717	283	100	434	100	0,904
	No	693	273	97,2	420	97,0	
	Sí	21	8	2,8	13	3,0	
Hospitalización	Total	714	281	100	433	100	0,001
	No	648	237	83,7	411	95,1	
	Sí	67	46	16,3	21	4,9	
Pertenece a brote	Total	715	283	100	432	100	0,076
	No	422	178	62,9	244	56,2	
	Sí	295	105	37,1	190	43,8	
Confirmación en laboratorio	Total	717	283	100	434	100	0,205
	No	81	37	13,3	44	10,2	
	Sí	628	242	86,7	386	89,8	
Vacunación con dTpa	Total	709	279	100	430	100	0,095
	No	114	53	20,6	61	15,5	
	Sí	536	204	79,4	332	84,5	
Variables cuantitativas							
			n	Media	n	Media	p
Edad (años)	717	283	13,6	434	16,0	0,065 <sup>b</sup>	
Demora diagnóstica (días) <sup>c</sup>	715	282	27,1	432	26,1	0,723	
Demora declaración (días) <sup>c</sup>	715	282	30,5	432	27,6	0,330	
Lapso última vacuna dTpa (años) <sup>c</sup>	530	205	4,4	325	4,4	0,834	
Estancia hospitalaria en ingresados (días) <sup>c</sup>	67	46	8,6	21	7,0	0,325	

POSTvac: periodo postvacunal; PREvac: periodo prevacunales.

<sup>a</sup> Valor de p obtenido con el test de Chi cuadrado.

<sup>b</sup> Valor de p calculado con la prueba U de Mann-Whitney debido a que no hay igualdad de varianzas.

<sup>c</sup> De algunos casos no se dispone de toda la información.

**Sujetos del estudio.** Casos de tosferina notificados en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica según criterios clínicos, epidemiológicos y microbiológicos del Protocolo de Tos Ferina de la Comunitat Valenciana, coincidentes con la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica<sup>13</sup>.

**Diseño.** Estudio pre-post intervención, comparación de 2 periodos diferenciados, en todas las edades y en menores de un año. En los menores de un año se han diferenciado 2 grupos: edad entre 3 y 11 meses y menores de 3 meses. Este punto de corte (< 3 meses de edad) es congruente con el inicio de la primovacuna con dTpa en lactantes y ha sido utilizado en otros estudios españoles<sup>4</sup>.

**Métodos estadísticos.** En primer lugar, se han comparado las características de los casos de los periodos prevacunales (PREvac) y postvacunales (POSTvac) mediante el test de Chi<sup>2</sup>, el test de Fisher, la t de Student o la U de Mann-Whitney, según cumplan o no condiciones de aplicación. En segundo lugar, se han calculado las tasas de incidencia, así como los riesgos relativos y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) del periodo de la intervención (POSTvac) frente al anterior (PREvac). Como denominador se ha usado el total de personas-año en esos periodos. Los cálculos se han realizado con los programas SPSS<sup>®</sup> versión 14 y EPIDAT<sup>®</sup> versión 4.2.

## Resultados

Se notificaron un total de 717 casos de tosferina, 283 pertenecientes al periodo PREvac y 434 al POSTvac. Salvo en la distribución

**Tabla 2**

Tasas de incidencia por 1.000 personas-año en menores de un año, 3-11 meses de edad y menores de 3 meses, en los periodos prevacunacional y postvacunal

Edad		A) Todos los casos		RR (IC 95%)
		PREvac (2011-2014)	POSTvac (2015-2018)	
Todas las edades	Todos los casos	283	434	1,56 (1,34-1,82)
	Personas-año	1.908.233	1.871.525	
	Tasa × 10 <sup>3</sup> p-a	0,15	0,23	
< 1 año	Casos	51	34	0,75 (0,47-1,87)
	Personas-año	18.019	15.944	
	Tasa × 10 <sup>3</sup> p-a	2,83	2,13	
3-11 meses	Casos	15	23	1,73 (0,87-3,57)
	Personas-año	13.514	11.958	
	Tasa × 10 <sup>3</sup> p-a	1,11	1,92	
< 3 meses	Casos	36	11	0,35 (0,16-0,69)
	Personas-año	4.505	3.986	
	Tasa × 10 <sup>3</sup> p-a	7,99	2,76	
Edad		B) Solo hospitalizados		RR (IC 95%)
		PREvac (2011-2014)	POSTvac (2015-2018)	
Todas las edades	Casos hospitalizados	46	21	0,47 (0,26-0,80)
	Personas-año	1.908.233	1.871.525	
	Tasa × 10 <sup>3</sup> p-a	0,024	0,011	
< 1 año	Casos	38	17	0,51 (0,27-0,92)
	Personas-año	18.019	15.944	
	Tasa × 10 <sup>3</sup> p-a	2,11	1,07	
3-11 meses	Casos	7	9	1,45 (0,48-4,59)
	Personas-año	13.514	11.958	
	Tasa × 10 <sup>3</sup> p-a	0,52	0,75	
< 3 meses	Casos	31	8	0,29 (0,12-0,65)
	Personas-año	4.505	3.986	
	Tasa × 10 <sup>3</sup> p-a	6,88	2,01	

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; p-a: personas-año; POSTvac: periodo postvacunal; PREvac: periodo prevacunacional; RR: riesgo relativo.

por grupos de edad y porcentaje de hospitalización, no hubo diferencias sustanciales en las características de los casos en ambos periodos (tabla 1). En su gran mayoría, los casos fueron confirmados microbiológicamente.

En los menores de un año, la media de edad fue de 2,9 meses y 4,3 meses en los periodos PREvac y POSTvac respectivamente, con una diferencia de 1,5 meses (IC 95% 0,2 a 2,7). Hubo 85 casos menores de un año, 51 eran anteriores a la fecha de la implantación de la vacunación y 34 eran posteriores. Treinta y ocho eran mayores de 3 meses (15 anteriores a 2015 y 23 posteriores) y 47 eran menores de 3 meses (36 anteriores y 11 posteriores).

En cuanto a las tasas de incidencia en los periodos PREvac y POSTvac (tabla 2), en todas las edades fueron 0,15 y 0,23 casos por 1.000 personas-año, respectivamente; en los niños de 3 a 11 meses fueron 1,11 y 1,92, y en menores de 3 meses fueron 7,99 y 2,76. Los riesgos relativos del periodo POSTvac frente a PREvac fueron 1,56 (IC 95% 1,34-1,82) para todas las edades; 1,73 (IC 95% 0,87-3,57) para los niños de 3 a 11 meses y 0,35 (IC 95% 0,16-0,69) para los menores de 3 meses.

Las tasas de hospitalización globales y en menores de un año disminuyeron un 53%, pasando de 0,024 en el periodo PREvac a 0,011 por 1.000 personas-año en el periodo POSTvac, a expensas de las de los menores de 3 meses (tabla 2). Es en este grupo de edad donde se centró la disminución, que pasó de 2,01 a 6,88; una reducción del 71% (riesgo relativo de 0,29; IC 95% 0,12-0,65). El 74,5% de los menores de un año del periodo PREvac fue hospitalizado, mientras que en el periodo POSTvac fue hospitalizado un 50%.

## Discusión

Nuestros resultados revelan una disminución de la tasa de incidencia de tosferina específicamente en menores de 3 meses tras la implantación del programa de vacunación en la embarazada, en un área donde la incidencia global de esta enfermedad aumentó significativamente. Esta reducción se puede cifrar en un 65% para las tasas de incidencia y en un 71% para las tasas de hospitalización. La reducción no se ha observado en el grupo de 3 a 11 meses de edad.

En cuanto a la vacunación durante el embarazo, la cobertura nacional en el año 2017 fue del 80,7%, y en nuestra área para el periodo del estudio fue del 87,4% (estimación a partir de los datos facilitados por el Servicio de Promoción de Salud de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública).

Paralelamente, en Castelló se ha observado un incremento de la tasa de incidencia de tosferina en el conjunto de todas las edades (de 0,15 a 0,23 casos por 1.000 persona-año), lo que refleja una mayor circulación de *Bordetella pertussis* en nuestra área en el periodo POSTvac. Podemos apreciar que en el grupo de 3 a 11 meses aumentó la tasa de incidencia, en consonancia con el incremento observado en el resto de los grupos, mientras que, por el contrario, en los menores de 3 meses disminuyó de forma sustancial. Este es un aspecto interesante de nuestro estudio que lo diferencia del publicado recientemente por el Centro Nacional de Epidemiología a nivel estatal español<sup>4</sup>, donde se observó un descenso de la incidencia de la tosferina de 2015 a 2016 en prácticamente todas las edades. Ello demuestra que en Castelló el descenso observado en nuestro estudio en menores de 3 meses es específico de esa edad, y no como consecuencia de la menor circulación de *Bordetella pertussis*.

El patrón epidemiológico reflejado en la comparación global de las características de los casos en los 2 periodos no muestra diferencias relevantes en porcentajes de casos en las variables sexo, brotes, extranjeros, vacunación o en los tiempos de demora diagnóstica o de declaración. Asimismo, podemos descartar un sesgo de mayor diagnóstico en algún periodo, pues el porcentaje de confirmación fue muy alto y sin diferencias significativas entre ambos periodos. Ello apoya la equiparabilidad de los periodos PREvac y POSTvac. Sí que hubo diferencias entre el porcentaje de hospitalizados y en la edad, ambas congruentes con la aminoración de casos en los más pequeños durante el periodo POSTvac. La menor hospitalización del periodo POSTvac puede ser consecuencia de la disminución de casos en menores de 3 meses, los que con más frecuencia son hospitalizados<sup>4</sup>. Y puede reflejar también un efecto de la vacuna materna, que conllevaría una menor gravedad en los casos de niños de madres vacunadas.

Además del estudio realizado por el Centro Nacional de Epidemiología<sup>4,14</sup>, otros autores han comunicado hallazgos en la misma línea. Así, en un estudio pre-post realizado entre 2003 y 2016 en Argentina sobre ingresos hospitalarios de tosferina<sup>15</sup>, observaron que la media de edad de los casos en menores de un año pasó de 3 meses en el periodo anterior a la intervención a 9 meses en el periodo posterior.

Una de las posibilidades de investigación con este tipo de estudios centrados en los casos es la estimación de la efectividad vacunal por el método de cribado<sup>16</sup> a partir de las prevalencias de vacunación materna en los casos y los datos de cobertura vacunal en la población. No es el objetivo de este trabajo, es una propuesta de futuro en la que nuestro grupo confía proseguir.

En conclusión, podemos afirmar que el riesgo de padecer tosferina en el grupo de menores de 3 meses disminuyó de forma sustancial en el periodo posterior a la vacunación de las embarazadas. También disminuyó el riesgo de hospitalización. Y ello tuvo lugar en un ambiente epidémico de mayor incidencia de tosferina en la población general. A pesar de las limitaciones de los estudios ecológicos como este, los resultados evidencian que ha habido un impacto específico en los menores de 3 meses, tras la vacunación contra la tosferina en el embarazo en Castelló.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

A M. Ángeles Romeu García, Lourdes Safont Adsuara y Juan Carlos Gascó Laborda, de la Sección de Epidemiología del Centro de

Salud Pública de Castelló, y a M. Dolores Tirado Balaguer, del Servicio de Microbiología del Hospital General Universitari de Castelló.

### Bibliografía

- Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: Microbiology, disease, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29:449–86.
- Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012—The resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med.* 2012;367:7857, <https://doi.org/10.1056/NEJMp1209051>.
- Sizaire V, Garrido-Estepa 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;19:20875, <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.32.20875>.
- Torres de Mier MV, López-Perea N, Masa Calles J, Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Situación de la tos ferina en España, 1998-2016. Análisis preliminar del impacto de la vacunación de tos ferina en embarazadas. *Boletín Epidemiológico Semanal.* 2018;26:43-58.
- Comité Asesor de Vacunas. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Sección IV. Capítulo 39. Tosferina [consultado 6 Jun 2019]. 2015. Disponible en: <http://vacunasaep.org/print/documentos/manual/cap-39>.
- Muñoz 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, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.3633>.
- 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.
- Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: Effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:334.e1–5, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.11.024>.
- 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, <https://doi.org/10.1093/cid/ciu821>.
- Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: An observational study. *Lancet.* 2014;384:1521–8, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60686-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60686-3).
- Bellido-Blasco J, Guiral-Rodrigo S, Míguez-Santiyán A, Salazar-Cifre A, González-Morán F. A case-control study to assess the effectiveness of pertussis vaccination during pregnancy on newborns, Valencian community Spain, 1 March 2015 to 29 February 2016. *Euro Surveill.* 2017;22:30545, <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.22.30545>.
- Generalitat Valenciana. Portal estadístico de la Generalitat Valenciana. Padrón [Internet]. Padrón municipal continuo: explotación estadística [consultado 12 Dic 2019]. Disponible en: <http://www.pegv.gva.es/es/padro-municipal-continuo-explotacio-estadistica.-resultats-per-a-la-comunitat-valenciana>.
- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. Madrid: CNE; 2013.
- Dirección General de Salud Pública, Servicio de Salud Infantil y de la Mujer, Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico, Conselleria de Sanitat. Vacunación de las embarazadas frente a la tos ferina en la Comunidad Valenciana. «Protejamos a los lactantes frente a la tos ferina». Valencia: Conselleria de Sanitat; 2015.
- Gentile A, Juárez MVD, Lucion MF, Martínez AC, Romanin V, Areso S, et al. *Bordetella pertussis* (Bp) disease: Before (2003–2011) and after (2013–2016) maternal immunization strategy in a pediatric hospital. *Vaccine.* 2018;36:1375–80 [consultado 14 Jun 2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.091>.
- Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol.* 1993;22:742–6.