

JUSTIFICACIÓN DE LA INCLUSIÓN DE Tdpa EN EL CALENDARIO DE VACUNACIÓN

1.- Introducción

La tos ferina es una enfermedad bacteriana transmisible del aparato respiratorio superior de alto grado de contagiosidad que produce daño celular mediante la toxina liberada. Comienza con síntomas respiratorios menores seguidos de tos, acompañados de febrícula o incluso sin fiebre. En su transcurso pueden aparecer complicaciones como hipoxia, neumonía, pérdida de peso, convulsiones, encefalopatía y muerte. Los adolescentes y los adultos pueden presentar la enfermedad de forma leve, experimentando únicamente tos persistente, pero los lactantes y niños pequeños pueden manifestar formas graves de la enfermedad, potencialmente fatales, y que, a menudo, requieren ingreso hospitalario. Los adultos y los adolescentes con enfermedad no reconocida son la fuente de infección para los más pequeños¹. Incluso la aparición de un cuadro de tos prolongada durante más de dos semanas en niños adecuadamente vacunados debe hacernos pensar en tos ferina². El período de incubación es de 6-21 días tras la exposición (habitualmente 7-10 días)

Es una enfermedad con tres períodos clínicos: el período catarral inicial, durante las dos primeras semanas que es el más contagioso, la fase paroxística, de 15 días a dos meses de duración y la fase de convalecencia, de dos semanas a varios meses de persistencia.

El diagnóstico de tos ferina se realiza mediante sospecha clínica ante un cuadro de tos prolongada durante al menos dos semanas, seguido de episodios de tos paroxística seguida de estridor inspiratorio (“gallo”) o vómito sin otra causa que lo justifique. En caso de brote, el cuadro se define como tos de más de dos semanas de evolución. El diagnóstico se confirma mediante cultivo nasofaríngeo con aislamiento de *Bordetella pertussis* y por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pero un cultivo negativo no descarta el diagnóstico de tos ferina ante un cuadro compatible. El diagnóstico serológico, basado en la titulación de una única muestra, puede aportar una sensibilidad del 76%, manteniendo una especificidad del 99%^{3,4}.

A pesar de la vacuna y de los altos niveles de cobertura vacunal contra *B. pertussis*⁵ se ha observado un significativo resurgimiento de la tos ferina en las dos últimas décadas⁶. Este incremento de casos notificados es debido, en gran parte, a

infecciones en adolescentes y adultos, y puede ser explicado⁷ por un aumento en la concienciación de la enfermedad, disponibilidad de nuevas técnicas de diagnóstico y disminución de la inmunidad inducida por la vacuna^{2,8}. Las altas coberturas vacunales probablemente hayan cambiado el patrón de transmisión de la enfermedad y aumenta el número de adultos susceptibles⁹.

Los síntomas son leves y de difícil diagnóstico en adolescentes y adultos² pero esta población es la principal fuente de transmisión y reservorio de la enfermedad para menores de 1 año, en los que el riesgo de morbilidad y mortalidad es mayor^{1,10}.

La Organización Mundial de la Salud tiene como objetivo la reducción de la tos ferina por debajo de 1 caso por 100.000 habitantes. En cualquier forma, la tos ferina no ha sido eliminada de ningún país pese a mantener altas coberturas vacunales. De hecho, existe un resurgimiento de la enfermedad en países con altas tasas de vacunación como Holanda, Bélgica, Alemania, Francia, Australia, Canadá y Estados Unidos, además de España.^{11 12}. Las tasas en diferentes estudios sobre adolescentes y adultos han aumentado, alcanzando incidencias de 300 a más de 500 casos por 100.000 habitantes/año¹³. Se han propuesto tres causas para este incremento de la enfermedad: cambios en el microorganismo, fallo vacunal y el efecto de los programas de inmunización en la dinámica de la infección. Aunque los países con mejores programas de vacunación suelen tener mejores programas de vigilancia epidemiológica y que quizás por ello detecten mejor los casos en adolescentes y adultos, existe de hecho un aumento en la incidencia debido a la disminución de la inmunidad producida por la vacuna¹⁴. Diversos estudios confirman que las altas tasas de susceptibilidad se correlacionan con el tiempo transcurrido desde la vacunación¹⁵. Las fuentes de infección de los lactantes incluyen los hermanos y padres¹⁶ el personal sanitario¹⁷ y los amigos para los adolescentes¹⁸.

2.- Situación de la tos ferina en el mundo:

Hay muchos estudios que ilustran cuál es la situación de la tos ferina en el mundo. En adultos con tos de más de 3 semanas de duración se observa que aproximadamente el 71% fueron seropositivos a *B. pertussis*¹⁹.

En el sur de Gales²⁰ los casos notificados variaron desde 18,4 por 100.000 habitantes en 1993, a 84,2 por 100.000 en 2005, y el mayor porcentaje se dio en menores de 6 meses (se observaron también altos porcentajes en adultos).

En Austria²¹ a la pauta vacunal de cuatro dosis (3, 4, 5 meses y otra en el segundo año de vida) se le añadió en 2002 una quinta dosis a los mayores de 6 años,

incluidos los adultos. La incidencia anual de pertussis aumentó de 6,4 casos por 100.000 habitantes en 2000, a 11,1 casos por 100.000 habitantes en 2005, especialmente en menores de 1 año y en mayores de 16 años. La edad media de los casos aumentó de 30 años en 2000, a 44 años en 2005. El 86% de las hospitalizaciones se dieron en menores de 6 años, y en mayores de 85 años las hospitalizaciones aumentaron un 80%.

En 2004, en EE. UU., un 38% de los casos notificados ocurrieron en adolescentes²². En 2003 se estudió un brote en EE. UU. en niños y adolescentes de 10-17 años y adultos de 18 años o más, y se observó una incidencia de 71 casos por 100.000 habitantes, frente a la incidencia detectada desde 1995 a 2001 de 0-1 casos por 100.000. Destaca el agrupamiento de los casos y la ausencia de factores de riesgo modificables, por lo que los autores sugieren la vacunación universal de adolescentes y adultos como única medida efectiva para prevenir otras epidemias²³.

En un estudio²⁴ en el que se analizaron muestras de sangre durante un año en mayores de 15 años que presentaron signos de tos ferina en la consulta de su médico de familia, se observa que 20 de 56 pacientes analizados (más de la tercera parte) tuvieron una infección reciente por *B. pertussis*. La edad media de los pacientes positivos fue de 43,5 años y la duración de los síntomas de 4,2 semanas. El uso de antibióticos no parece tener efecto beneficioso, probablemente porque se den demasiado tarde tras el inicio de la infección. La mayoría de los adultos son susceptibles a pertussis por la declinación de la inmunidad inducida por la vacuna que, tras 12 años, es ausente, por lo que, en poblaciones vacunadas, los adultos son la principal fuente de infección de los niños susceptibles.

Un análisis retrospectivo de los casos notificados durante 1996-2004 (ambos incluidos) en Arabia Saudita²⁵ muestra que el 52% de los casos se dieron en menores de 6 meses, de los cuales, el 58% no habían recibido ninguna dosis de vacuna. El 45,5% de los casos se notificaron en 2003, de los cuales, el 49,3% fueron en mayores de 10 años. El 30% del total estaban vacunados con, al menos, 3 dosis, el 30% no recibieron ninguna dosis, el 21% recibieron 1 dosis y el 3,8%, dos dosis.

Un estudio aleatorio en 2.085 sujetos, entre 6 meses y 50 años, en Turquía²⁶ (pauta 3-4 dosis) mostró que no hay relación entre el porcentaje de vacunación y la prevalencia de anticuerpos, pero sí fue estadísticamente significativo que las mujeres tuvieran mayor porcentaje de anticuerpos seropositivos que los varones. Estos resultados sugieren a los autores que los adultos juegan un papel de reservorio de la

enfermedad, por lo que su inmunización, en especial de los que mantienen contacto con niños, debe ser considerada.

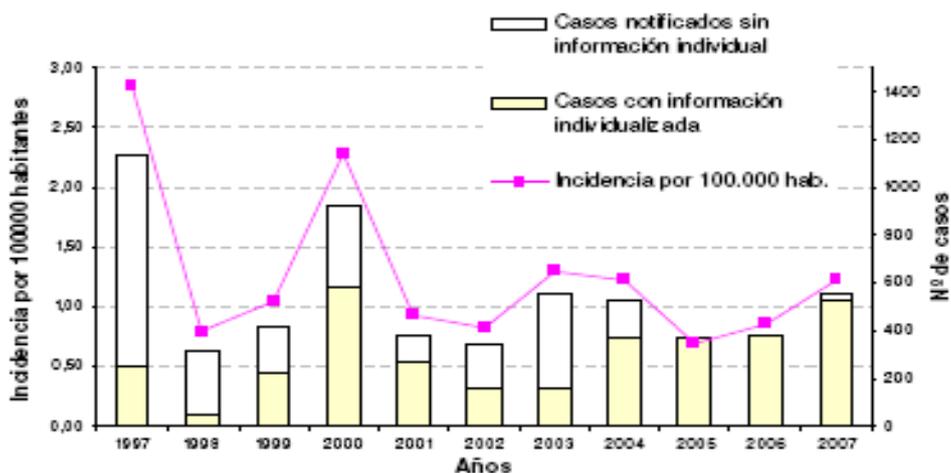
En Australia²⁷, desde 1995 a 2005, se dan 3 dosis de vacuna en el primer año de vida, un refuerzo a los 18 meses y un segundo refuerzo en la adolescencia, todas las dosis con vacuna acelular. La enfermedad está bien controlada en las edades de 1-9 años; el mayor porcentaje de notificaciones se produce en niños menores de 6 meses; los adolescentes de 10-19 años presentaron un alto porcentaje de notificaciones, pero el 63% de ellas se dieron en el rango de 20-69 años.

3.- Situación de la tos ferina en España

La tos ferina es una enfermedad de declaración obligatoria en España desde 1982. En el año 1997, a través del Real Decreto 2210/1995 de 28 de diciembre, se establece la Red Nacional de Vigilancia (RENAVE) y la notificación de esta enfermedad pasa, de ser numérica, a ser de declaración individualizada con datos epidemiológicos básicos. Todo brote de tos ferina deberá ser comunicado a nivel nacional, de forma urgente, si se sospecha de interés supracomunitario y, en todos los casos, dentro del período de tres meses tras la finalización del brote, se debe remitir un informe con datos complementarios al Centro Nacional de Epidemiología (CNE).

Desde el año 1997 se han producido 2 picos que superan el 2 por 100.000 habitantes, en 1997 y en el año 2000; posteriormente se ha observado un patrón cíclico, cada dos o tres años, con un pico entre 2003-2004 y otro que ha empezado en 2006-2007. En el resto de los años la incidencia ha sido menor de 1 por 100.000. En el año 2007 se sitúa en un 1,23 por 100.000 habitantes, la cuarta más alta de todo el periodo de estudio²⁸.

. Casos de tos ferina e incidencia por 100 000 habitantes. España 1997-2007.



La mortalidad ha descendido a niveles casi inapreciables desde el origen de las campañas de vacunación y se mantiene constante desde el año 2001, registrándose un fallecimiento anual, salvo en el último año en el que se han registrado 4 fallecimientos.

Defunciones por tos ferina, por sexo, edad y agente, y tasa de mortalidad por 100.000 nacidos vivos. España 1997-2007

Año	Defunciones por tos ferina	Sexo y edad	Agente	Tasa por 100 000 nacidos vivos
1997	1	Hombre de <1 año	<i>Bordetella sp</i>	0,27
1998	0			
1999	0			
2000	1	Hombre de <1 año	<i>Bordetella sp</i>	2,25
2001	1	Hombre de <1 año	<i>B. pertussis</i>	0,25
2002	1	Mujer de 25-29 años	<i>Bordetella sp</i>	0,00
2003	1	Hombre de <1 año	<i>B. pertussis</i>	0,23
2004	2	1 Hombre y 1 mujer <1 año	<i>B. pertussis y B sp</i>	0,44
2005	1	Hombre de <1 año	<i>B. pertussis</i>	0,21
2006	0	-	-	0,00
2007	4	Mujeres <1 año	3 <i>B. pertussis</i> y 1 <i>sp</i>	0,81

La letalidad de la enfermedad varía de 1,19 por cada 100 casos menores de 1 año en el 2001 a 1,41 en el año 2007²⁸.

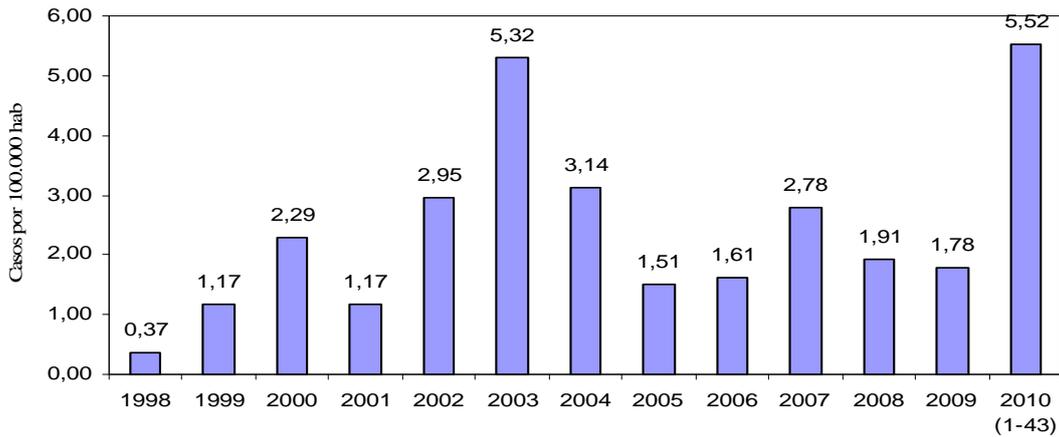
4.- Situación de la tos ferina en la Comunidad de Madrid

a) Distribución temporal

La incidencia de tos ferina en el año 2010 (semanas 1-43) es de 5,52 casos por 100.000 habitantes (356 casos). Esta cifra es tres veces superior a la observada en el mismo período en los años 2008 (1,56) y 2009 (1,60). El 46,9% de los casos son confirmados, el 14,0% son probables y el resto son sospechas clínicas.

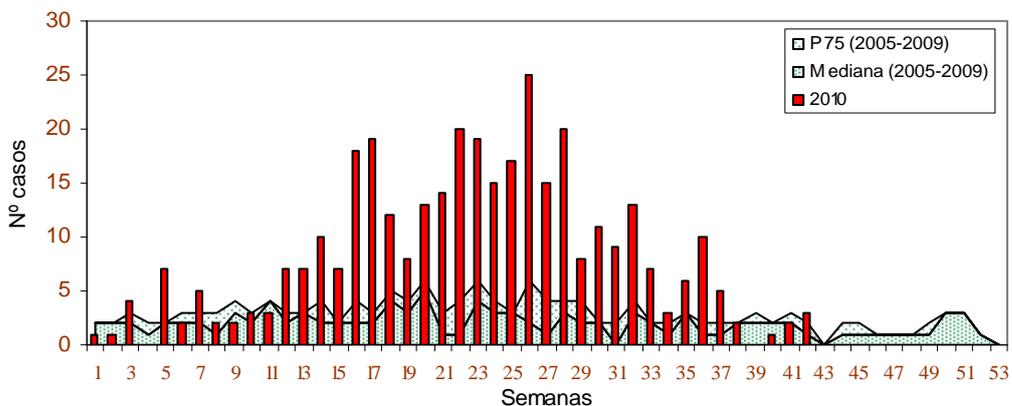
Históricamente se observa un patrón cíclico con picos cada 3-4 años (años 2000, 2003, 2007 y 2010)²⁹. El incremento de la incidencia de 2010 se ha producido a los 3 años del pico del año 2007. La incidencia de 2010 (semanas 1-43) supera a la incidencia anual de todos los años previos desde 1998 (gráfico 1).

Gráfico 1. Incidencia de tos ferina. EDO 1998-2010 (datos hasta la semana 43 de 2010)



El número de casos de tos ferina declarados en el año 2010 (semanas 1-43) supera la mediana y el percentil 75 del quinquenio anterior entre las semanas 12 y 37 y en la semana 42. El 78,7% de los casos se acumulan entre las semanas 14 y 33 (desde el 4 de abril hasta el 21 de agosto) (gráfico 2).

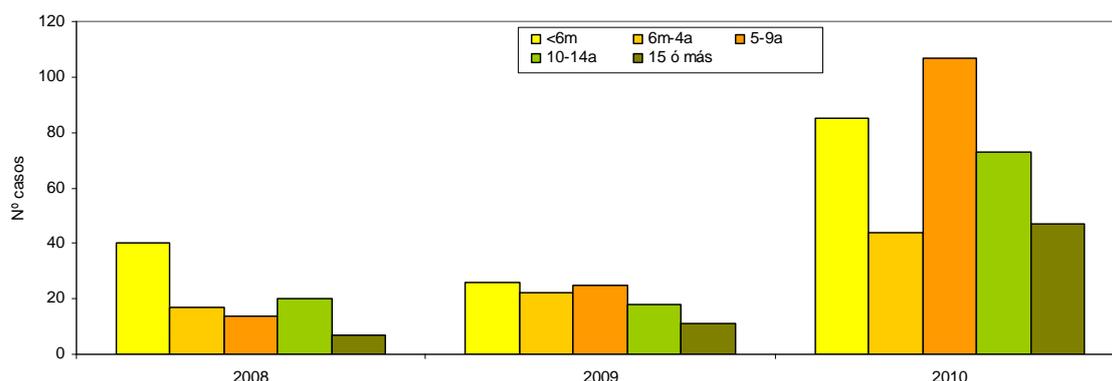
Gráfico 2. Incidencia semanal de casos de tos ferina.EDO. Año 2010 y comparación con el quinquenio anterior (datos hasta la semana 43 de 2010)



b) Distribución etaria

El 50,6% de los casos notificados en 2010 (semanas 1-43) tienen entre 5 y 14 años (180 casos). El 23,9% son menores de 6 meses (85 casos). El mayor incremento se observa en el grupo de 5-9 años, con respecto a los dos años previos (gráfico 3).

**Gráfico 3. Nº de casos por edad.
EDO. Comunidad de Madrid. Años 2008-2010 (semanas 1-43)**



c) Estado vacunal

El estado vacunal se conoce en el 73,6% de todos los casos. El 100% de los casos de 5-14 años estaban vacunados (tabla 1).

**Tabla 1. Estado vacunal frente a tos ferina por grupo de edad.
Comunidad de Madrid. Año 2010 (semanas 1-43)**

	No vacunado		Vacunado		Total
	n	%	n	%	
0-5m	47	60,3	31	39,7	78
6m-4a	1	2,7	36	97,3	37
5-9a	0	0,0	88	100	88
10-14a	0	0,0	41	100	41
15 o más	8	44,4	10	55,6	18
Total	56	21,4	206	78,6	262

El número de dosis se conoce en el 77,7% de los casos vacunados (tabla 2). El 78,1% de los casos de 5-9 años y el 92,9% de los de 10-14 años habían recibido 5 dosis.

Tabla 2. Número de dosis de vacuna frente a tos ferina recibidas por los casos vacunados Comunidad de Madrid. Año 2010 (semanas 1-43)

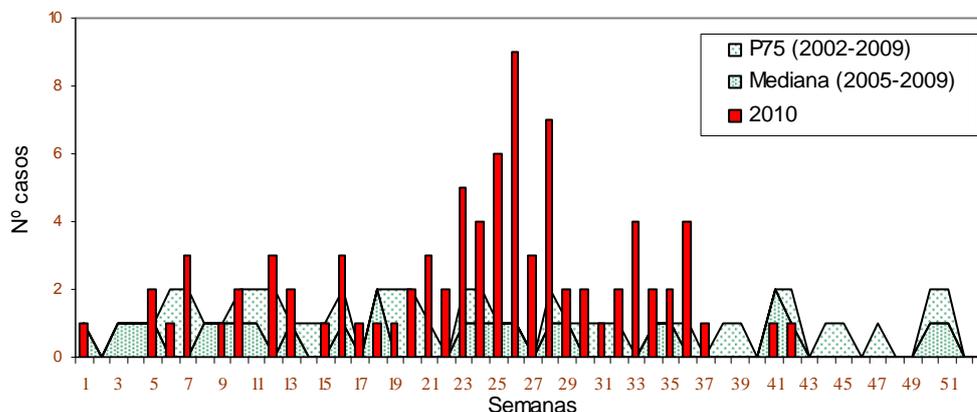
	1-3 dosis		4 dosis		5 dosis		Total
	n	%	n	%	n	%	
0-5m	29	100,0	0	0,0	0	0,0	29
6m-4a	16	45,7	12	34,3	7	20,0	35
5-9a	12	18,8	2	3,1	50	78,1	64
10-14a	0	0,0	2	7,1	26	92,9	28
15 o más	3	75,0	1	25,0	0	0,0	4
Total	60	37,5	17	10,6	83	51,9	160

d) Tos ferina en niños menores de 6 meses

En el gráfico 4 se presenta la distribución semanal de los casos de tos ferina, menores de 6 meses, notificados en 2010 (semanas 1-43) en relación con el

quinquenio anterior. El 45,9% (39 casos) se observan entre las semanas 21 y 28 (del 23 de mayo al 17 de julio). El 68,2% de los casos son confirmados (58 casos) y el 2,4% son probables (2 casos).

Gráfico 4. Incidencia semanal de casos de tos ferina menores de 6 meses. EDO. Año 2010 y comparación con el quinquenio anterior (datos hasta la semana 43 de 2010)



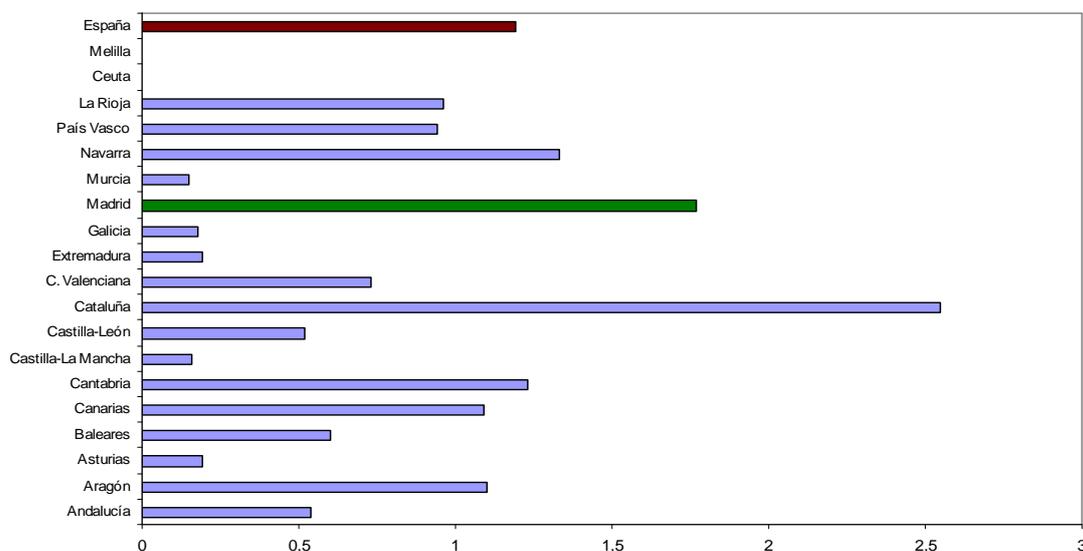
e) Comparación con otras comunidades autónomas

En la tabla 3 se presenta la incidencia anual de tos ferina por comunidad autónoma en el período 2005-2009. A nivel nacional la incidencia mediana de este período es de 1,19 casos por 100.000 habitantes. Tres comunidades autónomas superan esta cifra. Cataluña (2,55), Madrid (1,77) y Cantabria (1,23) (tabla 3 y gráfico 5).

Tabla 3. Incidencia de tos ferina por comunidades autónomas. Años 2005-2009

	2005	2006	2007	2008	2009	Mediana
Andalucía	0,31	0,54	0,5	0,64	0,55	0,54
Aragón	1,97	1,1	2,7	1,03	0,86	1,1
Asturias	0,74	0,09	0,09	0,19	0,86	0,19
Baleares	1,02	0,6	0	0,87	0,28	0,6
Canarias	0,61	1,55	1,33	1,09	0,69	1,09
Cantabria	0,53	1,23	0,87	1,95	2,82	1,23
Castilla-La Mancha	0,21	0,16	0,25	0,15	0,05	0,16
Castilla y León	0,56	0,52	0,2	0,73	0,2	0,52
Cataluña	0,64	1,96	2,55	4,4	3,84	2,55
C. Valenciana	0,94	0,35	0,82	0,73	0,53	0,73
Extremadura	0,46	0,37	0,18	0,09	0,19	0,19
Galicia	0,14	0,18	0,14	0,37	0,18	0,18
Madrid	1,51	1,61	2,78	1,91	1,77	1,77
Murcia	0,07	0,15	0,22	0,14	0,28	0,15
Navarra	1,68	1,33	0,99	1,66	0,66	1,33
País Vasco	0,24	0,94	1,26	1,94	0,76	0,94
La Rioja	0	0	0,97	1,94	0,96	0,96
Ceuta	0	0	0	0	1,44	0
Melilla	0	0	0	4,45	0	0
España	0,69	0,86	1,23	1,48	1,19	1,19

Gráfico 5. Incidencia mediana de tos ferina por comunidad autónoma. Años 2005-2009



f) Letalidad

Desde el año 1998 el Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria ha registrado 4 defunciones y el CMBD 5 (tabla 4). Los casos registrados por ambos sistemas eran todos menores de tres meses. El caso fallecido en el año 2006 fue notificado al sistema EDO pero no fue detectado por el CMBD (el caso había sido derivado a un centro hospitalario desde atención primaria) y los detectados por el CMBD en los años 2000 y 2003 no habían sido notificados al sistema EDO. Los casos fallecidos en 2007 y 2008 fueron detectados por ambos sistemas. Considerando los datos aportados por ambos sistemas, desde el año 1998 se han producido 6 fallecimientos debidos a la tos ferina, todos ellos menores de 3 meses.

Tabla 4. Número de defunciones por tos ferina. EDO y CMBD. Comunidad de Madrid. Años 1998-2010 (datos hasta la semana 43)

Año	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010 Sem 1-43)	Total
EDO	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0*	4
CMBD	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	2	0	--	5

*Con posterioridad a la elaboración de este informe se ha recibido la notificación de un caso de tos ferina confirmado, de 2 meses de edad, que ha fallecido en la semana 43.

g) Conclusiones

En el año 2010 se ha producido un incremento en la incidencia de tos ferina en la Comunidad de Madrid. Este pico ha aparecido a los tres años del anterior, siguiendo el patrón cíclico de esta enfermedad. En nuestra región se observan picos epidémicos

cada 3-4 años. Este último pico ha superado en magnitud a todos los picos previos detectados desde el año 1998. Los meses de mayo a julio presentan la mayor incidencia, como corresponde a su patrón estacional. La mitad de los casos se han producido en los niños de 5 a 14 años y casi la cuarta parte en menores de 6 meses. Cabe destacar la elevada proporción de niños de 5-14 años que habían recibido las 5 dosis de vacuna establecidas en el calendario vacunal. La peor consecuencia de la circulación de la *B. pertussis* entre los niños de 5-14 años es la posibilidad de transmisión a niños menores de 6 meses, que aún no están vacunados completamente y presentan la mayor tasa de complicaciones y de letalidad.

También es necesario valorar que el incremento de los casos en los últimos años puede deberse a la mejora en la detección y notificación, gracias a los avances alcanzados en la vigilancia y el diagnóstico de la enfermedad, ya que las nuevas técnicas de diagnóstico microbiológico, además de mejorar el grado de certeza diagnóstica de los casos, pueden ser un estímulo para el diagnóstico diferencial de esta enfermedad.

En la Comunidad de Madrid se siguen los protocolos consensuados a nivel nacional para la detección y control de los casos. Las principales medidas de control consisten en la detección precoz de los casos y quimioprofilaxis y vacunación de los contactos susceptibles, según las indicaciones establecidas.

5.- Duración de la inmunidad

En Europa, un análisis de 102 aislamientos de *B. pertussis* en 5 países (Finlandia, Suecia, Alemania, Holanda y Francia), muestra que, independientemente del programa de vacunación de cada país, pueden darse cambios de serotipos de *B. pertussis* en los próximos años³⁰.

En Finlandia³¹ se analizan los serotipos de *B. pertussis* desde 1974 a 2006 y se observa una emergencia de la cepa vacunal Fim 3 a partir de 1999, mientras que en el período anterior prevalecía la cepa Fim 2 no vacunal. En Suecia, donde la vacunación se introdujo en 1996, un estudio de cohortes³², en el que se analiza la incidencia durante 1986-2000, sugiere que, tras la introducción de la vacuna, los niños no vacunados y los mal vacunados con una sola dosis presentan cierta protección. La incidencia anual disminuyó desde 89-150 casos/100.000 antes de la introducción de la vacuna, a 17-26 casos/100.000 tras la introducción de la misma. La disminución de la inmunidad se hace más evidente tras la segunda dosis y se mantiene estable 4-5 años

tras la tercera dosis sin refuerzo. Los primeros signos de disminución de la inmunidad se observaron a los 6-7 años de edad.

En un ensayo clínico en EE. UU, los adolescentes que han recibido una dosis de refuerzo de vacuna Tdpa (Adacel®, vacuna pertussis acelular de dosis reducida) hace 5 años mantienen concentraciones de anticuerpos altas para todos los antígenos, comparado con los valores prevacunación. Estos datos se aplicaron a un modelo matemático diseñado para predecir la disminución en el tiempo de los antígenos pertussis observando que alcanza los valores prevacunación a los 15,3 años (para pertactina), 11 años (fimbrias tipo 2 y 3), 10,5 años (para toxoide pertussis) y 9,5 años (para hemaglutinina filamentosa), todos ellos componentes antigénicos de la vacuna. Estos datos apoyan la pauta de dar refuerzos cada 10 años con esta vacuna³³.

Un estudio caso-control, realizado a raíz de una epidemia en una escuela, mostró que tuvieron más riesgo de contraer la enfermedad los estudiantes que sólo recibieron cuatro dosis en lugar de cinco, aquellos que habían recibido la quinta dosis a los 4 en lugar de a los 5 años de edad, y aquellos que entre la cuarta y quinta dosis el intervalo de tiempo fue menor de 36 meses (no estadísticamente significativo), sin importar el tipo de vacuna recibida³⁴.

En Estados Unidos un modelo de simulación matemático predijo que la vacunación en adolescentes podría frenar el aumento de la enfermedad, pero produciría un resurgimiento de pertussis en décadas posteriores. El control de la infección lo produciría la vacunación rutinaria en adultos cada 10 años, incluso con una cobertura de vacunación del 40%, y la vacunación de adultos en contacto con recién nacidos con una cobertura de vacunación del 65%, junto a una dosis de refuerzo para todos los adultos a los 40 años de edad³⁵. Estos resultados sostienen la recomendación hecha en 2006 por la American Academy of Immunization Practices.

En EE. UU., una simulación por ordenador de diferentes estrategias³⁶ mostró que la vacunación en la infancia reduce fundamentalmente los casos en niños, incrementando la incidencia en adolescentes y adultos; la vacunación rutinaria en adolescentes y adultos tiene un importante efecto directo sobre esta población, mientras que la vacunación de los familiares de recién nacidos (estrategia *cocoon*) tuvo un mayor efecto indirecto sobre los niños menores de un año. El NNV (número necesario a vacunar) para prevenir un caso en la población general fue menor para la estrategia de vacunación de adolescentes, pero para prevenir un caso en niños menores de 1 año la NNV menor fue para la estrategia *cocoon*. Los datos

epidemiológicos locales, el diferente coste de la enfermedad por edad, y la accesibilidad a la población diana son determinantes para elegir la estrategia más adecuada.

6.- Antecedentes de vacunación frente a tos ferina

A nivel mundial las primeras vacunas frente a tos ferina proceden de los años 20. En España comienza la comercialización de esta vacuna en los años 60 y se incluye en el calendario de vacunación infantil en 1965, con un esquema de tres dosis a los 3, 5 y 7 meses. En la Comunidad de Madrid se introduce una cuarta dosis de tos ferina a los 18 meses de edad en el año 1994 y en el año 1996 la edad de primovacunación se modifica a los 2, 4 y 6 meses de edad. En el año 2000 se introduce la quinta dosis de tos ferina a los 4 años de edad y desde 1999 todas las dosis de tos ferina que se administran en nuestra región son acelulares³⁷.

Las coberturas vacunales frente a tos ferina en España se alcanzan y mantienen superiores al 95% desde el año 1998. Consecuentemente la incidencia de la enfermedad ha disminuido desde el inicio de estas campañas de vacunación y desde el año 2000 se mantiene un patrón cíclico de enfermedad cada 2-3 años.

7.- Vacunas frente a tos ferina registradas en España

Todas las vacunas contra la tos ferina comercializadas en nuestro país están asociadas a otras vacunas, al menos contra tétanos y difteria. Las que tienen una concentración de antígeno frente a tos ferina más elevada (DTPa) sólo están autorizadas hasta los 6 años de edad.

Para poder ampliar la edad de vacunación, en España se han autorizado dos vacunas frente a tétanos, difteria y tos ferina con componente reducido (respecto a difteria y tos ferina) (Tdpa). La primera de ellas, vacuna Tdpa Boostrix® contiene, respecto a los componentes de difteria y tos ferina, cantidades reducidas de los mismos toxoides/antígenos que la vacuna DTPa Infanrix® utilizada en la inmunización primaria en niños. Está indicada como dosis de refuerzo contra difteria, tétanos y pertussis en individuos de 4 años o más en Europa y Canadá, en individuos de 10 años o más en Australia y en adolescentes de entre 10-18 años en EE. UU.³⁸. En España Boostrix® se autorizó en el año 2001 para su administración como dosis de refuerzo, en un principio, para mayores de 10 años y más recientemente para su uso como dosis de refuerzo a partir de los 4 años.

La segunda vacuna, Triaxis® (se corresponde con Adacel® en Estados Unidos), está recientemente autorizada (2010). Su indicación es como dosis de refuerzo a partir de los 4 años.

Las características de ambas vacunas son las siguientes³⁹:

1 dosis (0,5 ml) contiene:

	TRIAxis	BOOSTRIX
- Toxoide diftérico	2 Lf (No menos de 2 UI)	2,5 Lf (No menos de 2 UI)
- Toxoide tetánico	5 Lf (No menos de 20 UI)	5 Lf (No menos de 20 UI)
- Antígenos de pertussis		
Toxoide pertussis	2,5 µg	8 µg
Hemaglutinina filamentosa	5 µg	8 µg
Pertactina	3 µg	2,5 µg
Fimbrias tipos 2 y 3	5 µg	

Las dos vacunas presentan características similares en cuanto a contraindicaciones, advertencias y precauciones de empleo. Los datos de interacción con otras vacunas son en general escasos, aunque más estudiados en la vacuna Triaxis®. No obstante, la recomendación general para ambas es que no existe inconveniente en la administración simultánea o cercana con otras vacunas⁴⁰.

Respecto a Boostrix®, un ensayo clínico aleatorizado, con observador ciego, realizado en 4.114 adolescentes, entre 10-18 años, a los que se les administró una dosis simple de Boostrix®, mostró una protección contra pertussis del 89%, similar a Infanrix®, y similar (no inferior) seguridad respecto a Td⁴¹.

Sin embargo, en otro estudio, el nivel de anticuerpos antitetánicos fue significativamente mayor en vacunados con Td, comparado con vacunados con Tdpa. Los efectos adversos más frecuentes de la vacuna Tdpa fueron locales, incluyendo dolor e hinchazón, y generales como fatiga, dolor de cabeza y fiebre⁴².

En otro ensayo aleatorizado y parcialmente ciego se observó una mayor concentración de anticuerpos contra difteria y pertussis en vacunados con DTPa-IPV comparado con vacunados con Tdpa-IPV, aunque todos los sujetos alcanzaron niveles protectores de anticuerpos contra difteria, tétanos y polio, y al menos 97% tuvieron una respuesta vacunal a pertussis. Generalmente Tdpa-IPV fue mejor tolerada que la DTPa-IPV⁴³.

Por otro lado, un ensayo clínico aleatorio doble ciego, en 2.781 sujetos de 15-65 años y seguimiento de 2,5 años (media de 22 meses) muestra que la vacunación con vacuna pertussis acelular de baja carga antigénica es eficaz⁴⁴.

8.- Consideraciones económicas

Un estudio coste-efectividad en EE. UU, imputa como costes directos las consultas médicas, radiografías y antibióticos, y como costes indirectos la pérdida de días de trabajo, y evalúa 7 estrategias diferentes de vacunación. La más económica es la inmunización de todos los adolescentes en el rango de edad 10-19 años, sustituyendo la Td a los 14 años por la Tdpa, lo que puede prevenir 0,4-1,8 millones de casos y ahorrar 0,3-1,6 billones de dólares en una década⁴⁵.

Una simulación matemática de seis diferentes estrategias en Estados Unidos (no vacunación, una dosis en adolescentes, una dosis en adultos, vacunación de adultos más dosis de recuerdo, vacunación de adolescentes y adultos más dosis de recuerdo, vacunación postparto) mostró que una dosis en adolescentes prevendría 30.800 de los casos proyectados y provocaría 91.000 reacciones adversas. Si el coste de la vacunación fuera 15 \$ y la cobertura del 76%, se obtendría una QUALY de 20.000-23.000 \$ (QUALY umbral de 50.000 \$)⁴⁶.

El Global Pertussis Initiative (GPI) revisó la literatura científica y encontró que los análisis económicos de la inmunización en adolescentes y adultos muestran resultados inconsistentes⁴⁷.

9.- B. pertussis en viajeros

Se han descrito varios casos importados de *B. pertussis* por viajeros adultos y casos en grupos de riesgo especiales. En un estudio de más de 37.000 viajeros enfermos que habían sido vistos en alguna clínica especializada de medicina del viajero de la red GeoSentinel, se diagnosticaron 580 (1,5%) enfermedades prevenibles mediante vacunación, siendo diagnosticados de tos ferina 10 de estos pacientes. Sin embargo, en grupos de riesgo la incidencia descrita es mayor.

Un estudio del 2003 de 358 peregrinos a La Meca objetivó una incidencia de tos ferina del 1,4%, por encima de las tasas registradas para otros grupos de riesgo como los trabajadores sanitarios. De los 40 peregrinos que no tenían evidencia de inmunidad frente a *B. pertussis* antes del viaje (IgG frente a antígeno de *B. pertussis* negativa), 3 adquirieron la infección (3/40: 7,5%). Dado el gran número de visitas a este evento y la situación de hacinamiento, se calcula que esta incidencia del 1,4%, si

se aplicaba al número estimado de asistentes, podría suponer aproximadamente 28.000 casos de infección por *B. pertussis*. Los afectados podrían actuar como reservorio pudiendo posteriormente transmitir la infección tras regresar a su país de residencia.

La incidencia de *B. pertussis* en la población general de viajeros adultos no está bien estudiada, pero estos estudios en grupos de viajeros concluyen que el riesgo está probablemente infraestimado actualmente.

Un estudio de conocimientos, actitudes y prácticas con respecto al uso de una dosis de recuerdo de *B. pertussis* en viajeros en una ciudad asiática puso de manifiesto la necesidad de potenciar los conocimientos en cuanto a la infección, sus riesgos y las posibles medidas de prevención como la vacunación. Actualmente no existen recomendaciones universales en cuanto a la vacunación frente a *B. pertussis* en los viajeros adultos, pero puesto que en determinadas circunstancias se administra un recuerdo de tétanos y difteria en los viajeros adultos, se podría considerar la utilización de la vacuna combinada tétanos-difteria-pertussis de baja carga antigénica (Tdpa), especialmente en grupos de riesgo^{48,49,50,51,52}.

10.- Recomendaciones de organismos oficiales

El GPI⁵³ (Global Pertussis Initiative) se estableció en 2001 y en 2002 hizo las siguientes recomendaciones para todos los países en relación a la estrategia de vacunación contra *B. pertussis*: añadir 1.- una dosis de refuerzo a los 4-6 años, 2. - en adolescentes, y 3.- en adultos con riesgo de transmisión de la enfermedad a menores de 1 año (familiares y contactos de los recién nacidos: estrategia *cocoon*).

El ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices), tras la comercialización en EE. UU. en 2005 de la vacuna Tdpa, recomienda una dosis de refuerzo de Tdpa en todos los adolescentes de entre 11-12 años y en aquellos de 13-18 años que no recibieron la dosis de refuerzo Td. También recomienda una dosis de refuerzo de Tdpa en adultos de 19-64 años, en lugar del refuerzo con Td, especialmente a aquellos que tengan contacto con niños menores de 1 año⁵⁴.

Algunos estudios muestran que son los padres, especialmente las madres, las que transmiten la infección en más del 50% de los casos. El CDC (Centers for Disease Control and Prevention) recomienda la vacunación con Tdpa a las mujeres tan pronto como sea posible tras el parto y antes de que abandonen el hospital⁵⁵.

El ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)⁵⁶ llega, entre otras, a las siguientes conclusiones:

- a) El esquema de vacunación primaria a los 2, 4, y 6 meses con DTP induce protección en los niños.
- b) Tras las tres dosis de la primovacuna, el beneficio de una dosis de refuerzo entre los 12 y 18 meses es evidente.
- c) Es necesario un sistema de vigilancia de pertussis en Europa para valorar su situación epidemiológica.
- d) La elección de la vacuna Tdpa en adolescentes parece razonable si éstos han sido vacunados anteriormente con DTPa.
- e) Es necesario un refuerzo después de los 24 meses de edad.
- f) Una dosis de DTPa entre 4-6 años, en la preescolarización, parece necesaria.
- g) Un refuerzo con componente diftérico y pertussis reducidos (Tdpa) entre los 11-13 años y los 16-18 años podría ser necesario para mantener la protección en adolescentes y asegurar así la protección de los niños.
- h) Una recaptación (*catch-up*) de pertussis es necesaria en adolescentes, para lo cual, la vacuna Tdpa podría sustituir a la Td en el esquema de vacunación de adolescentes.
- i) En adultos probablemente podría ser necesaria la vacunación contra pertussis para mantener la inmunidad de rebaño y proteger así a los niños.

11.- Justificación de las recomendaciones de vacunación con Tdpa

En general las vacunas acelulares generan menos reacciones adversas y menos reacciones adversas graves que las vacunas de célula completa, por ello el uso de las primeras se ha extendido en todos los países desarrollados. En los niños que han recibido dosis de vacuna acelular en la primovacuna las reacciones adversas aumentan con las sucesivas dosis de recuerdo, aunque son menores que las observadas en niños vacunados (con todas las dosis) con vacuna DTP de célula completa.

Así mismo, la respuesta de anticuerpos frente a tos ferina es similar a la obtenida tras el uso de vacunas de componente Pa habitual y/o similar a la respuesta que se obtuvo en estudios de eficacia en contactos en el ámbito familiar. Respecto a la respuesta frente a tétanos y difteria, ésta es similar a la obtenida con las vacunas dT, aunque en ocasiones es algo más baja respecto a tétanos⁵⁷.

La disponibilidad de Tdpa para mayores de 4 años en España ofrece una oportunidad para controlar la carga de enfermedad por tos ferina en nuestro país. De

29 países europeos, 12 incluyen en sus calendarios de vacunación la administración de cinco dosis de DTPa hasta los 6-7 años de edad, y en uno de ellos, Alemania, la quinta dosis, a los 5-6 años, es de Tdpa. El resto de países incluyen no más de cuatro dosis de DTPa en los primeros 6 años de la vida, siendo esa cuarta dosis de Tdpa en Dinamarca; en algunos casos se administran dosis de refuerzo con DT o Td⁵⁸. Por otra parte, las vacunas con componentes reducidos de difteria y tos ferina ya se utilizan en Estados Unidos a partir de los 7 años como sexta dosis.

En el momento actual se plantea a nivel de todas las comunidades autónomas la sustitución de DTPa por Tdpa en la dosis de vacunación entre los 4 – 6 años, realizar esta modificación consensuada por todas las comunidades autónomas facilitaría el camino hacia un calendario de vacunación único para todos. Introducir este cambio, además supone un ahorro económico considerable, por lo que se podría valorar que esta disminución del gasto a los 4 años, pueda servir para implementar esta vacunación a los 14 años.

Por otro lado, la sustitución de la inmunización de adolescentes con dopa, además de proteger a los adolescentes vacunados contra la tos ferina, a la par que se mantendría la inmunización correcta contra tétanos y difteria, tendría como objetivo conseguir la reducción del reservorio de *B. pertussis* en la población española, a fin de reducir la incidencia de la enfermedad en ciertos grupos, especialmente aquellos susceptibles de padecer más complicaciones, como los lactantes.

La decisión de inmunizar a este grupo de edad está basada en la susceptibilidad a la enfermedad de ese grupo etario, la experiencia en otros países^{59,60}, los brotes escolares, los estudios de coste-efectividad a la hora de abordar la mejor estrategia y la infraestructura ya organizada de inmunización a ese grupo de edad. En otros países de nuestro entorno como Francia, Alemania y Canadá se ha introducido una dosis de refuerzo en la adolescencia⁶¹. Además, en el estudio Apert (Acellular Pertussis Vaccine Trial), ensayo multicéntrico doble ciego y randomizado, los recuerdos vacunales con pertussis acelular demostraron la disminución de la incidencia de tos ferina sintomática en adolescentes y adultos y la posibilidad de reducción de la transmisión de la enfermedad a terceros⁶².

12.- Recomendaciones de vacunación con Tdpa

1. Vacunación rutinaria a los 4 años con Tdpa:

- a. Se administrará Tdpa, como recuerdo, en la quinta dosis del calendario de vacunación infantil a todos los niños si han cumplido previamente las dosis de primovacunación (DTPa).
- b. La dosis es 0,5 ml en dosis única administrada por vía intramuscular profunda, preferiblemente en deltoides.
- c. Si otras vacunas estuvieran indicadas, como actualmente la triple vírica a esa edad, se administrarán en la misma visita, en jeringas separadas y en distintos puntos anatómicos (con una separación de al menos 2 cm y no más de dos vacunas en el mismo músculo).
- d. Se garantizará el registro adecuado de las dosis administradas.

2. Vacunación en situaciones especiales:

a. Niños entre 3 meses y 6 años

- Si no hubiera recibido ninguna dosis previa de DTPa: 3 dosis de DTPa, separadas entre sí como mínimo 4 semanas, seguida de 1 dosis (4ª dosis) de DTPa separada 6 meses, edad mínima 18 meses y Tdpa (5ª dosis) a partir de los 4 años de edad y separada al menos 6 meses desde la última dosis de DTPa.
- Si hubiera recibido alguna dosis previa de DTPa: completar la serie (4 dosis de DTPa en total) con 1-3 dosis, separadas entre sí como mínimo 4 semanas las 3 primeras dosis y 6 meses entre la 3ª y 4ª, seguidas de una Tdpa (5ª dosis) a partir de los 4 años de edad y separada 6 meses desde la última dosis de DTPa.
- Se continuará con las vacunaciones recomendadas en calendario, según la edad.

b. Niños y adolescentes entre 7 y 18 años

- Si no hubiera recibido ninguna dosis previa de DTPa/Td: 3 dosis de Td (pauta 0, 1, 7 meses) seguidas de 1 dosis de Tdpa pasados al menos 6 meses desde de la última dosis de Td.
- Si hubiera recibido alguna dosis previa de DTPa/Td: completar la primovacunación (3 dosis en total) con 1 o 2 dosis de Td, seguidas de 1 dosis de Tdpa pasados al menos 6 meses de la última dosis de Td.

- En total deben recibir 5 dosis de vacuna, la 4ª o la 5ª dosis (sólo una de ellas) debe ser Tdpa.

3. Vacunación rutinaria a adolescentes con Tdpa:

- Los adolescentes de 14 años recibirán una dosis de Tdpa como recuerdo si han cumplido previamente las dosis de primovacunación (DTP/DTPa)
- La dosis es 0,5 ml en dosis única administrada por vía intramuscular profunda, preferiblemente en el deltoides.
- Si dos o más vacunas están indicadas (hepatitis B, meningococo C...) se administrarán en la misma visita, en jeringas separadas y en distintos puntos anatómicos (con una separación de al menos 2 cm y no más de dos vacunas en el mismo músculo).
- Se garantizará el registro adecuado de las dosis administradas.

4. Administración no simultánea con otras vacunas: se seguirán las recomendaciones generales sobre administración de vacunas.

5. Administración en caso de brote.

- Ante un brote de tos ferina o una situación de riesgo de pertussis, podría administrarse la vacuna Tdpa con un intervalo mínimo de 1 mes, desde una dosis anterior DTPa/Td.^{63,64} cuando exista un mayor beneficio de protección contra la tos ferina, como en las situaciones de brote o períodos de mayor circulación de *B. pertussis*. En caso necesario se añadirán además las medidas de quimioprofilaxis adecuadas.

6. Profilaxis en caso de heridas tetanígenas

- Es importante tener en cuenta la cinética de la respuesta inmunológica tras una dosis de recuerdo frente al tétanos. El tiempo medio de respuesta al toxoide tetánico es de 7 días, aunque la respuesta se ha detectado 4 días después de la administración de la vacuna. La vacuna administrada en el momento de sufrir la herida puede no reforzar la inmunidad de forma suficientemente rápida como para proteger durante el periodo de incubación del tétanos, por lo que habrá que administrar inmunoglobulina para protección de forma inmediata en las heridas tetanígenas de alto riesgo.

Antecedentes de vacunación	Herida limpia		Herida tetanígena ^a	
	Vacuna	IGT ^b	Vacuna	IGT ^b
< 3 dosis o desconocida	SÍ (*) (Completar vacunación)	NO	SÍ (*) (Completar vacunación)	SÍ
3 ó 4 dosis	NO (Administrar una dosis si hace más de 10 años desde la última dosis)	NO	NO (Administrar una dosis si hace más de 5 años desde la última dosis)	NO
5 ó más dosis	NO	NO	NO (Si hace más de 10 años de la última dosis, valorar la administración de una única dosis adicional en función del tipo de herida)	NO

a. Heridas tetanígenas: heridas o quemaduras con un importante grado de tejido desvitalizado, herida punzante (particularmente donde ha habido contacto con suelo o estiércol), las contaminadas con cuerpo extraño, fracturas con herida, mordeduras, congelación, aquellas que requieran intervención quirúrgica y que ésta se retrasa más de 6 horas, y aquellas que se presenten en pacientes que tienen sepsis sistémica.

b. IGT: inmunoglobulina antitetánica. Se administrará en lugar separado de la vacuna. En general se administran 250 UI. Si han transcurrido más de 24 horas, en personas con más de 90 kg de peso, en heridas con alto riesgo de contaminación o en caso de quemaduras, fracturas o heridas infectadas, se administrará una dosis de 500 UI.

c. En caso de pacientes inmunodeprimidos y usuarios de drogas por vía parenteral, se administrará una dosis de inmunoglobulina en caso de heridas tetanígenas, independientemente del estado de vacunación.

Se administrará también IGT en aquellas personas con heridas tetanígenas contaminadas con gran cantidad de material que pueda contener esporas o que presente grandes zonas de tejido desvitalizado (heridas de alto riesgo).

(*) Seguir las indicaciones del punto 4. Vacunación a adolescentes en situaciones especiales

7. Vacunación de profesionales sanitarios

- Una dosis de Tdpa debe sustituir una de las dosis de recuerdo, si no la hubieran recibido con anterioridad, en personal sanitario en contacto con prematuros o con recién nacidos que precisen hospitalización. No debe vacunarse con Tdpa aquellos individuos con historia incompleta o sin historia de haber recibido la serie primaria de vacunación con los toxoides diftérico y tetánico.

8. Vacunación en caso de haber padecido tos ferina

- Se recomienda la inmunización con Tdpa aún en caso de haber padecido la enfermedad, tanto por la pérdida de la inmunidad con el tiempo, como por la dificultad de confirmación del diagnóstico de tos ferina, siguiendo las pautas antes indicadas.

Conclusiones

- ✓ Se recomienda la vacunación con Tdpa como vacuna sistemática a los 4 años de edad.
- ✓ Se recomienda, con el objetivo de proteger frente a la tos ferina a los adolescentes y para incidir de manera más eficaz en la carga de enfermedad por *B. pertussis*, vacunar de manera sistemática a los adolescentes de 14 años de la Comunidad de Madrid que estén previamente correctamente inmunizados con DTP/DTPa.
- ✓ Se extremará el seguimiento y el impacto de la medida en cuanto a la enfermedad con los estudios pertinentes.
- ✓ En ese contexto, aunque existen algunas incertidumbres para valorar el programa de inmunización más adecuado que contribuya a controlar la tos ferina, deben desarrollarse e investigarse nuevas estrategias, incluidas la inmunización de miembros de la familia de los neonatos y otras (vacunación de gestantes y de recién nacidos)⁶⁵.

Madrid, 1 de junio 2011

Comité Experto Asesor de Vacunas de la Comunidad de Madrid

1. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 May;24(5 Suppl):S10-8.
2. Harnden A, Grant C, Harrison T, Perera R, Brueggemann AB, Mayon-White R, Mant D. Whooping cough in school age children with persistent cough: prospective cohort study in primary care. *BMJ*. 2006 Jul 22;333:174-7.
3. Sanz Moreno JC, Ory Manchón F. Diagnóstico de tos ferina. Papel de la serología. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 212-8.
4. Vigilancia Epidemiológica de la tos ferina en la Comunidad de Madrid. 1998-2003. *Boletín epidemiológico de la Comunidad de Madrid*. 2005;34-59.
5. Muñoz FM, Keitel WA. Progress in the diagnosis, prevention, and treatment of pertussis. *Current Infectious Disease Reports* 2003; 5(3): 213-9.
6. Leung A, Robson W, Davies HD. Pertussis in adolescents. *Advances in therapy* 2007; 24(2): 353-61.
7. Heininger U, Cherry JD. Pertussis immunisation in adolescent and adults. *Bordetella pertussis epidemiology should guide vaccination recommendations*. *Expert Opin Biol Ther*. 2006; 6(7): 685-97.
8. Edwards K, Freeman D. Adolescent and adult pertussis: disease burden and prevention. *Current Opinion in Pediatric* 2006; 18(1): 77-80.
9. Rota MC, D'Ancona F, Massari M, Mandolini D, et al. How increased pertussis vaccination coverage in changing the epidemiology of pertussis in Italy. *Vaccine* 2005; 23 (46-47): 5299-5305.
10. Greenberg D. Pertussis in adolescents: increasing incidence brings attention to the need for booster immunization of adolescents. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005; 24(8): 721-8.
11. Parkins MD, McNeil SA, Laupland KB. Routine immunization of adults in Canada: Review of the epidemiology of vaccine-preventable diseases and current recommendations for primary prevention. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2009 Fall;20(3):e81-90.
12. M Tanaka, CR Vitek, FB Pascual, KM Bisgard, JE Tate and TV Murphy, Trends in pertussis among infants in the United States. 1980–1999, *JAMA* .2003; 290: 2968–2975.
13. P Strebel, J Nordin and K Edwards *et al.*, Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995–1996, *J Infect Dis* .2001; 183: 1353–1439.
14. Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *Lancet*. 2006; 367: 1926–1936.
15. FG Versteegh, JF Schellekens, AF Nagelkerke and JJ Roord, Laboratory-confirmed reinfections with *Bordetella pertussis*, *Acta Paediatr* . 2002; 91: 95–97
16. Jardine A, Conaty SJ, Lowbridge C, Staff M, Vally H. Who gives pertussis to infants? Source of infection for laboratory confirmed cases less than 12 months of age during an epidemic, Sydney, 2009. Jardine A, Conaty SJ, Lowbridge C, Staff M, Vally H. *Commun Dis Intell*. 2010 Jun;34(2):116-21.
17. JF Gehanno, M Pestel-Caron, M Nouvellon and JF Caillard. Nosocomial pertussis in healthcare workers from a pediatric emergency unit in France, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999, 20(8):549–552.

18. G De Serres, R Shadmani and B Duval et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults; *J Infect Dis* 2000; 182:174–179
19. Kapaskelis A, Vouloumanou E, Rafailidis P et al. High prevalence of antibody titers against *Bordetella pertussis* in an adult population with prolonged cough. *Respiratory Medicine* 2008; 102 (11): 1586-91.
20. Viney K, McAnulty J, Campbell-Lloyd S. EPIREVIEW. Pertussis in New South Wales, 1993-2005: the impact of vaccination policy on pertussis epidemiology. *New South Wales Public Health Bulletin* 2007; 18(3-4): 55-61.
21. Rendi-Wagner P, Paulke-Korinek M, Stanek G, Khanakah G, Kollaritsch H. Impact of a pertussis booster vaccination program in adolescents and adults on the epidemiology of pertussis in Austria. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2007;26;(9):806-10.
22. Judelshon R, Koslap-Petraco MB. Public health perspectives on the rising incidence of pertussis. *Public health nursing*. 2007; 24(5): 421-8.
23. Schafer S, Gillette H, Hedberg K et al. A community-wide pertussis outbreak: an argument for universal booster vaccination. *Archives of Internal Medicine*. 2006; 166(12): 1317-21.
24. Mitchel AA, Liddell KG, Criggie W, Adult pertussis in a general practice. *Health Bulletin* 2003; 58 (1): 34-7.
25. Jaffar A, Abbas A. *Bordetella pertussis* infection in a highly vaccinated population in Saudi Arabia, 1996-2004. *The Journal of Infection*. 2006; 55(3): 249-53.
26. Kurtolu D, Gözalan A, Cöpl N et al. Pertussis seroprevalence and vaccination status in three selected provinces of Turkey. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2008; 42 (3): 389-98.
27. Quinn H, McIntyre P. Pertussis epidemiology in Australia over the decade 1995-2005 trends by region and age group. *Communicable Diseases Intelligence* 2007; 31(30): 205-15.
28. Situación de la tos ferina en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España. Año 2009. Ministerio de Ciencia e Innovación. Ministerio de Sanidad y Política Social.
29. Tos ferina en la Comunidad de Madrid. Año 2007. Boletín epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº 11. Vol 14. Noviembre 2008; 38-49.
30. Van Amersfoorth SC, Schouls LM, Van der Heide HG, Advani A, et al. Analysis of *Bordetella pertussis* populations in European countries with different vaccination policies. *Journal Clin Microbiol* 2005; 43 (6): 2837-43.
31. Heikkinen E, Xing D, Olander R, et al. *Bordetella pertussis* isolates in Finland: serotypes and fimbrial expression. *BMC Microbiology* 2008; 8(28): 162.
32. Olin P, Gustafsson L, Barreto L, Hessel L, et al. Declining pertussis incidence in Sweden following the introduction of acellular pertussis vaccine. *Vaccine* 2003; 21 (17-18): 2015-21.
33. Bailleux F, Coudeville L, Kolenc-Saban A, et al. Predicted long-term formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine, based on mathematical modeling and 5-year observed data. *Vaccine* 2007; 26 (31):3903-8.
34. Khan FN et col. Case-control study of vaccination history in relation to pertussis risk during an outbreak among school students. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v.25; no.12; December 2006; pp.1132-1136.

35. Coudeville L, van Rie A, Andre P. Adult pertussis vaccination strategies and their impact on pertussis in the US: evaluation of routine and targeted (cocoon) strategies. *Epidemiology and Infection* 2007; 136(5): 604-20.
36. Van Rie A, Hethcote HW. Adolescent and adult pertussis vaccination: computer simulations of five new strategies. *Vaccine* 2004; 22 (23-24): 3154-65.
37. Dirección General de Salud Pública y Alimentación. Calendario de vacunación infantil 2006. Calendarios acelerados. Documentos técnicos de Salud Pública nº 114. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
38. Frampton JE, et al. Reduced-antigen, combined diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine (Boostrix™): a review of its use as a single-dose booster immunization. *Biodrugs* 2006; 20 (6): 371-89.
39. Fichas técnicas de Boostrix®, Triaxis®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponibles en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
40. CDC. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR* 2002; 51(No. RR-2).
41. Frampton JE, et al. Reduced-antigen, combined diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine (Boostrix(R) US Formulation): Use as a single-dose booster immunization in adolescents aged 10-18 years. *Pediatric Drugs* 2006; 8 (3): 189-95.
42. Chapman TM, Goa KL. Reduced-antigen combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (Boostrix™). *Drugs* 2003; 63 (13): 1407-13.
43. Vergara R., Tregnaghi M., Ussher J., Navarro S., Rüttimann R., Potin M., Wolter J. and Schuerman L. Reduced-antigen-content-diphtheria-tetanus-acellular-pertussis and inactivated polio vaccine as a booster for adolescents 10 to 14 years of age. *European Journal of Pediatrics* 2005; 164(6):377-82.
44. Joel W, APERT study group. Efficacy of a acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *New England Journal of Medicine* 2005; 353(15): 1555-63.
45. Hay J, Ward J. Economic considerations for pertussis booster vaccination in adolescents. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2005; 24(6) Suppl:127-33.
46. Lee GM, Lebaron C, Murphy TV, Lett S, Schauer S. Pertussis in adolescents and adults: should we vaccinate? *Pediatrics* 2005; 115 (6): 1675-84.
47. Caro JJ, Getsios D, Payne K, Annemans L, Neumann PJ, Trindade E. Economic burden of pertussis and the impact of immunization. *Pediatric Infect Dis J* 2005; 24 (5): S48-S54.
48. Boggild Ak, Castelli F, Gautret P, et al. Vaccine preventable diseases in returned international travellers: Results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Vaccine* (2010), doi: 10.1016/j.vaccine.2010.09.009
49. Wilder-Smith A, Earnest A, Ravindran S, et al. High incidence of Pertussis among Hajj pilgrims. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1270-2.
50. Wilder-Smith A, Boudville I, Earnest A, et al. Knowledge, Attitude and Practices with Regard to Adult Pertussis Vaccine Booster in Travellers. *J Trav Med* 2007; 14: 145-50.

51. Goebbels K, Gieseler U, Schöffl V, et al. Cough and dyspnoea of an asthmatic patient at Mt. Kilimanjaro: a difficult differential diagnosis. *Travel Med Infect Dis* 2010; 8: 22-8.
52. Gautret P, Wilder-Smith A. Vaccination against tetanus, diphtheria, pertussis and poliomyelitis in adult travellers. *Travel Med Infect Dis* 2010; 8: 155-60.
53. Forsyth K, Wirsing von König CH, Tan T, Caro J, Plotkin S. Prevention of pertussis: recommendations derived from second GPI roundtable meeting. *Vaccine* 2007; 25: 2634-42.
54. Brooks DA, Clover R. Pertussis infection in the US: role for vaccination of adolescents and adults. *JABFM* 2006; 19 (6): 603-11.
55. Gerbie M, Tan T. Pertussis disease in new mothers: effect on young infants and strategies for prevention. *Obstetrics & Gynecology* 2009; 113 (2): 399-401.
56. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Scientific panel on childhood immunisation schedule: diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccination. 2008. www.ecdc.europa.eu
57. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006; 55(No. RR-3).
58. ECDC guidance. Scientific Panel on Childhood Immunisation Schedule: Diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccination. November 2009. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0911_GUI_Scientific_Panel_on_Childhood_Immunitisation_DTP.pdf
59. van Amersfoorth SCM, Schouls LM, van der Heide HGJ, Advani A, Hallander HO, Bondeson K, von König CH, Riffelmann M, Vahrenholz C, Guiso N, Caro V, Njamkepo E, He Q, Mertsola J, Mooi FR. Analysis of *Bordetella pertussis* populations in European countries with different vaccination policies. *J Clin Microbiol.* 2005 ;43:2837-43.
60. Caro V, Elomaa A, Brun D, Mertsola J, He Q, Guiso N. *Bordetella pertussis*, Finland and France. *Emerg Infect Dis.* 2006 Jun;12(6):987-9.
61. Hewlett E, Edwards K. Pertussis, not just for kids. *New Engl J Med.* 2005; 352:1215-22.
62. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Keitel W, Edwards K. *Bordetella Pertussis* infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT). *Clin Infect Dis.* 2006 Jul 15;43(2):151-7.
63. TRIAXIS. Ficha técnica. <http://goo.gl/Aegxb>
64. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the advisory committee on immunization practices, 2010. *MMWR.* January 14, 2011. Vol. 60. N°. 1.
65. Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *Lancet.* 2006; 367:1926-36.