

Vacunación de las embarazadas frente a la tos ferina en la Comunidad Valenciana

“Protejamos a los lactantes frente a la tos ferina”

Este documento ha sido elaborado por:

Dirección General de Salud Pública

Servicio de Salud Infantil y de la Mujer
Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico

Av/ Cataluña nº 21 46020 Valencia

Revisado por:

Sociedad Valenciana de Pediatría (SVP)

Asociación Valenciana de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP)

Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC)

SEMERGEN Comunidad Valenciana

Associació de Comares de la Comunitat Valenciana

Sociedad de Obstetricia y Ginecología de la Comunidad Valenciana (SOGCV)

Acrónimos utilizados

AAP	Academia Americana de Pediatría (<i>American Academy of Pediatrics</i>)
ACIP	Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>)
ACOG	Asociación Americana de Obstetricia y Ginecología (<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>)
ACT	Toxina tipo adenilato ciclasa
AMPc	Adenosin monofosfato cíclico
CCAA	Comunidades autónomas y ciudades de Ceuta y Melilla
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
DNT	Toxina dermonecrótica
DTPa	(Vacunas frente a) difteria, tétanos y tos ferina acelular
DTPW	(Vacunas frente a) difteria, tétanos y tos ferina de células enteras o completas
dTpa	(Vacunas frente a) difteria, tétanos y tos ferina de baja carga antigénica
FHA	Hemaglutinina filamentosa
FIM	Fimbrias
JCVI	Comité asesor de vacunación del Reino Unido (<i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i>)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PT	Toxina pertusica
PRN	Pertactina
TCT	Citotoxina traquea
TcfA	Factor de colonización traqueal

Antecedentes

Desde el año 1940, la incidencia de la tos ferina ha disminuido drásticamente gracias a la introducción de los programas de vacunación anti-pertussis. Las vacunas acelulares, que contienen hasta 5 componentes antigénicos y tienen un mejor perfil de reactogenicidad, han sustituido a las vacunas de células enteras, especialmente en los países industrializados. Sin embargo, una reciente revisión concluye que estas últimas pueden ser algo más efectivas en la prevención de la enfermedad^{1,2}.

A pesar de la clara evidencia en la eficacia de las vacunas, en los últimos 20 años, la tos ferina continúa circulando en poblaciones con altas coberturas vacunales. Además, la aparición de brotes epidémicos cíclicos, cada pocos años, es un hecho descrito en la literatura científica^{3,4}.

La corta duración de la protección de la vacunación anti-pertussis (entre 4-14 años para la vacuna de células enteras y 5-6 años para la acelular) es una de las causas principales que podría explicar este comportamiento, y justificaría la circulación de las cepas bacterianas entre la población adolescente y adulta, que actuarían como foco transmisor de la enfermedad a las personas susceptibles (niños menores de 6 meses) todavía no inmunizados o que no han completado la primovacunación⁵.

La situación epidemiológica de la tos ferina en Estados Unidos, en concreto durante el año 2010, con importantes brotes, como el de California, que afectó a 10.000 personas, y el aumento del número de muertes en el lactante hasta los 3 meses de edad (en el último decenio se ha multiplicado por 3,5 en relación a la década de 1980: 175 frente a 49), obligó a las autoridades sanitarias a reconsiderar la prevención de la tos ferina para proteger al recién nacido y al lactante en los primeros tres meses de la vida⁶.

En Junio de 2011, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización del CDC (ACIP)⁴, y a pesar de la falta de evidencia directa sobre la efectividad aislada o comparada entre las diferentes estrategias de vacunación durante el embarazo, recomendó la vacunación de mujeres embarazadas con la vacuna dTpa a partir de la semana 20 de embarazo, con la finalidad de proporcionar protección tanto a la mujer como al recién nacido en sus primeras semanas de vida. En octubre de 2012⁵, recomendó la vacunación a las embarazadas independientemente de que hubieran recibido otra con anterioridad y del periodo de tiempo transcurrido desde esa posible anterior vacunación. Posteriormente, en diciembre de 2012, actualizaron la recomendación aconsejando la inmunización entre las semanas 27 y 36 de embarazo⁶.

Esta estrategia de vacunación fue claramente apoyada por el American College of Obstetricians and Gynecologists⁸ y la American Academy of Pediatrics⁹, como medida para el control de la enfermedad en los más pequeños.

Las Autoridades Sanitarias Irlandesas aconsejaron en 2012 la vacunación frente a esta enfermedad a todas las mujeres gestantes a partir de las semana 20 de gestación⁷, pero sin incluir la financiación⁸.

Por su parte, el Comité de Vacunación del Reino Unido (JCVI, Joint Committee on Vaccination and Immunisation) recomendó, en septiembre de 2012¹⁰, la vacunación de las mujeres embarazadas en el tercer trimestre de gestación con el propósito de aumentar su protección serológica al final del embarazo. Esta decisión se tomó tras haber constatado un aumento en la notificación de casos hospitalizados y más de 10 muertes por tos ferina a lo largo de ese año, todas ellas en niños menores de 3 meses de vida. El Comité señalaba su convencimiento de que vacunar a mujeres embarazadas era la estrategia más eficaz para proporcionar protección a los recién nacidos y al mismo tiempo subrayaba que no existía evidencia de riesgo para la madre o el bebé. La implementación de esta recomendación por el Sistema Nacional de Salud del Reino Unido comenzó el 15 de octubre de 2012 acompañado de una campaña de comunicación dirigida a la población y a profesionales sanitarios. El seguimiento de esta estrategia, incluye una estrecha vigilancia de la enfermedad y de las coberturas de vacunación, así como de la seguridad e interferencia entre los anticuerpos maternos con la respuesta inmune tras la primovacunación.

La vacunación de la mujer al final del embarazo tiene como objetivo proteger al recién nacido frente a la infección por *B. pertussis*.

Las dudas sobre su implantación residen en la escasez de evidencia sobre la efectividad de la vacunación en mujeres embarazadas, así como la interferencia en el niño pequeño de los anticuerpos recibidos de la madre con la respuesta inmune generada tras la primovacunación, o *blunting*ⁱ Se estima que dicho efecto es de corta duración con una vida media de aproximadamente 6 semanas^{2,3}.

Los resultados actualmente disponibles muestran que incluso con coberturas de vacunación en embarazadas alrededor del 60 % se produce una reducción significativa de los casos de infección por *Bordetella pertussis* en los menores de 3 meses¹⁴.

ⁱ El *blunting* puede ser debido al enmascaramiento de los epítopes vacunales por los anticuerpos existentes lo que impide la unión de los antígenos a las células B del lactante. Este fenómeno depende de la ratio entre la concentración de anticuerpos al vacunar y la cantidad de antígeno utilizado para inmunizar. La importancia clínica que tendría el *blunting*, en caso de que tras la recepción materna de dTpa existiera una interferencia significativa, no está del todo aclarada al no existir un parámetro serológico subrogado de protección y porque los anticuerpos maternos transferidos por vía placentaria sufrirían un aclaramiento precoz. Los resultados provisionales de un estudio ad hoc sugieren que aunque antes de la primera dosis rutinaria de DTPa los nacidos de madres que recibieron dTpa durante la gestación tenían títulos respecto a los de madres no vacunadas, los títulos de anticuerpos frente a tos ferina tras la tercera dosis de vacuna eran inferiores.

Epidemiología

La tos ferina es altamente contagiosa habiéndose descrito proporciones de infectados en base a los expuestos que superan el 80%. A pesar de la disminución de las formas graves de la enfermedad observada tras la introducción de las vacunas, la circulación de *B. pertussis* nunca se ha interrumpido, a diferencia de lo que ha ocurrido con otras enfermedades infecciosas¹².

En los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia de la tos ferina en los países industrializados con altas coberturas vacunales; este aumento de la incidencia tiene una distribución bimodal por edades: los lactantes menores de seis meses, que por su edad no han completado la primovacunación, y los adolescentes/adultos, debido a la disminución de la inmunidad específica generada por la inmunización o el padecimiento de la enfermedad. Este segundo grupo representa en la actualidad el principal reservorio de la enfermedad¹³.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 195.000 niños menores de 5 años fallecieron en 2008 a causa de la tos ferina. Más del 80% de los pacientes que fallecen son menores de seis meses.

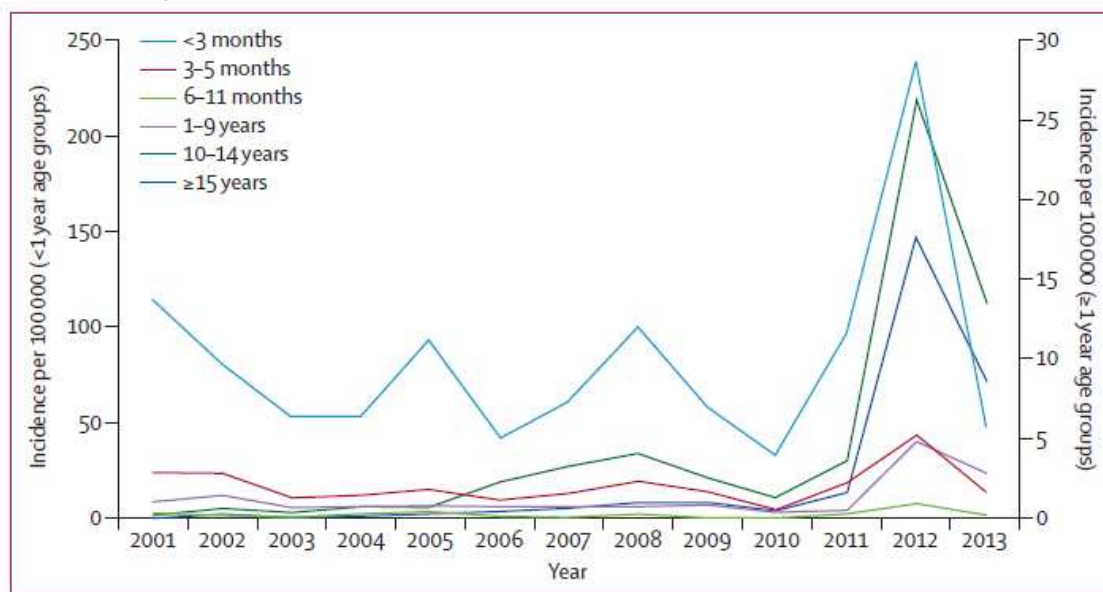
Ni la enfermedad natural ni la inmunización proporcionan protección de por vida, siendo relativamente corta la protección conferida con vacunas acelulares (DTPa)^{16,17}.

Desde 2011 se ha observado un incremento del número de casos de tos ferina en diferentes regiones del mundo y también en los países de la Unión Europea, en los que la incidencia se polariza en los niños, adolescentes y adultos.

En Inglaterra en 2011 se produce un incremento, evolucionando a cifras espectacularmente elevadas en 2012, año en el que el número de casos confirmados por laboratorio supera la cifra de 9.000 con un número importante de casos en los menores de 3 meses, lo que determinó la puesta en marcha de una nueva estrategia de vacunación dirigida a la embarazada en el tercer trimestre.

Tal y como se expresa en la Figura 1, en Inglaterra desde el año 2001 al 2013 se observa por grupos de edad, un descenso en todos ellos, especialmente en el de menores de 3 meses a partir de implantar la estrategia de vacunar a las embarazadas en el año 2012¹⁴

Figura 1. Evolución de las tasas de incidencia de los casos de tos ferina en Inglaterra confirmadas por laboratorio. Años 2001-2013



Fuente: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60686-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60686-3)

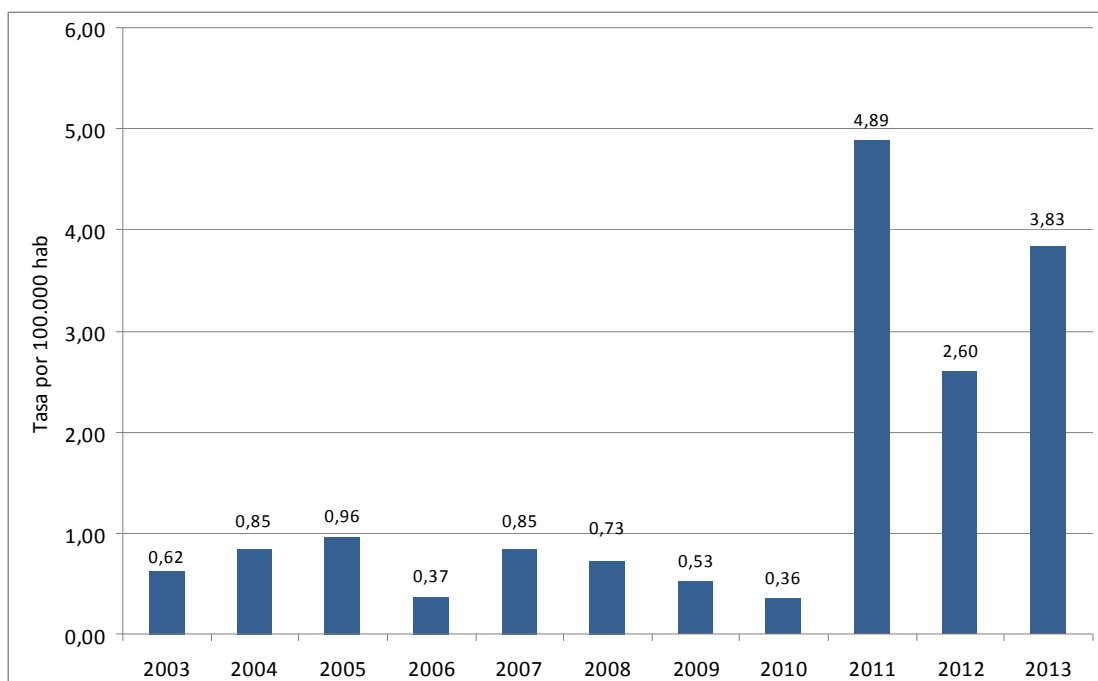
Según el estudio realizado en Inglaterra por Amirthalingam et al¹⁴ publicado en julio del 2014 en la revista Lancet, sobre la efectividad de la vacunación en embarazadas, se observa cómo se pasó de 328 casos en el año 2012 a 72 en el año 2013. Las hospitalizaciones también se redujeron pasando de 440 en el año 2012 a 140 en el año 2013. En el grupo de menores de 3 meses se notificaron 118 casos en el año 2011 y 72 en el año 2013.

La incidencia de la tos ferina aumentó considerablemente en España desde el año 2011, pasando de 739 casos en 2008 a 3.088 en 2011, lo que supone una tasa de incidencia global para 2011 de 6,73 por 100.000 habitantes/año¹⁵. En ese sólo se comunicaron en España ocho muertes por tos ferina.

En España la incidencia de tos ferina en 2011 se multiplica por cuatro con relación a 2010, destacando la tasa en los menores de un año en los que supera la cifra de 100 casos por 100.000 habitantes, y dentro de este grupo los menores de 3 meses con tasas que superan la cifra de 400 casos por 100.000 habitantes. En el año 2013 la tasa de incidencia global fue del 5,03 por 10⁵¹⁸.

En la Comunitat Valenciana, en la misma línea que otras CCAA, se ha observado un incremento de la incidencia de tos ferina desde el año 2010, año en el que la tasa se situó en 0,36 por 10⁵ después de cuatro años de descenso (2007-2010). A partir de 2010 las tasas se incrementan de forma progresiva (Figura 2).

Figura 2. Evolución de las tasas de tos ferina por 100.000 habitantes en la Comunitat Valenciana. 2002- 2013



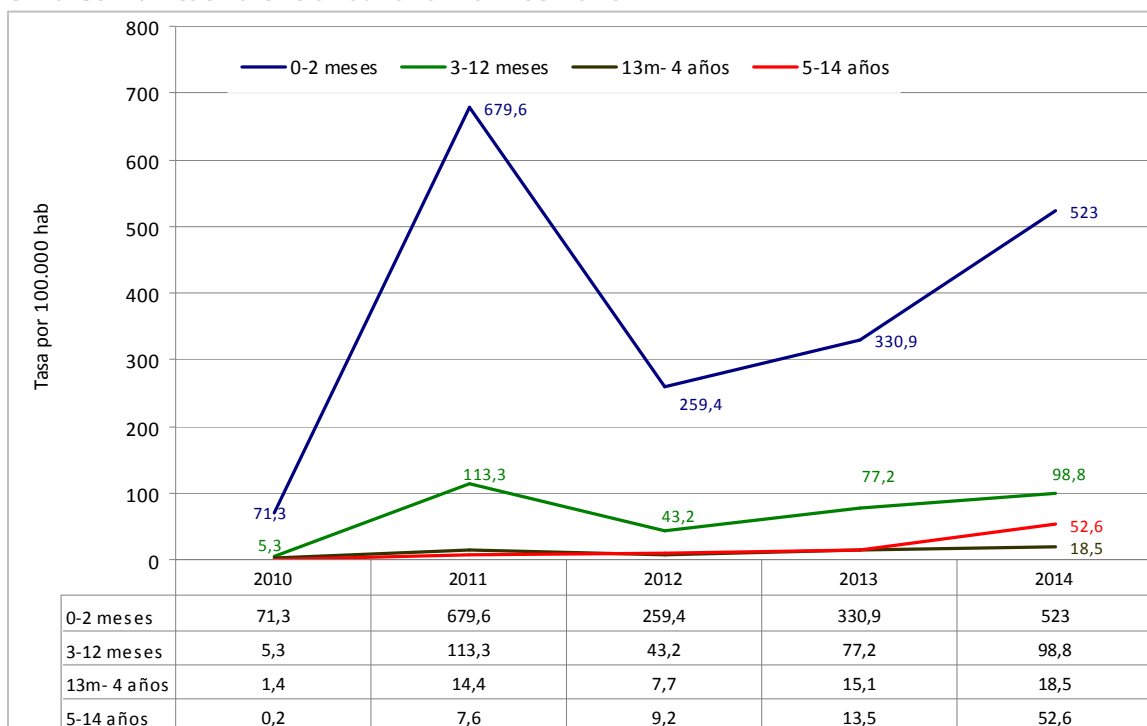
Fuente: Dirección General de Salud Pública. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico

En el año 2014, los casos de tos ferina acumulados a la semana 44 suman 500, cifra que equivale a una tasa de 9,7 por 10^5 ; esta tasa es más del doble que la observada en todo el año 2013 y destaca especialmente en los grupos de 0 a 4 años y de 5 a 14 con tasas de 51,1 y 52,4 por 10^5 respectivamente.

Cabe destacar en este periodo el elevado número de casos notificados en niños de 0 a 2 meses, con 60 casos, cifra que representa el 12% de la totalidad de casos declarados, a lo que hay que añadir 3 fallecidos con una tasa de letalidad del 5%. La incidencia de tos ferina en niños de 0 a 2 meses muestra una tasa de 71,3 casos por 10^5 en 2010, se incrementa 10 veces en 2011 (tasas de 679,6), desciende a 259,4 en 2012 y en la semana 44 de 2014 esta incidencia llega nuevamente a 523 casos por 10^5 .

En los niños de 3 a 12 meses las tasas siguen siendo muy altas con cifras que pasan de 5 casos por 10^5 en 2010 a 98,8 en la semana 44 de 2014 (Figura 3).

Figura 3. Evolución de las tasas de tos ferina por 100.000 habitantes por grupos de edad en la Comunitat Valenciana. 2010- 2014 semana 44



Fuente: Dirección General de Salud Pública. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico

La proporción de ingresados, cuando estudiamos todos los casos, pasa del 55,6% en 2010 al 14% en 2014; sin embargo, si se seleccionan los niños de 0 a 2 meses la proporción de ingresos oscila entre el 100% del 2010 y el 81,7% de 2014, con una estancia media próxima a 10 días (Tabla 1).

Tabla 1. Evolución de los casos, ingresos hospitalarios, estancia media y muertes de tos ferina en la Comunitat Valenciana. 2010-2014

EVOLUCIÓN DE LA TOSFERINA					
	2010	2011	2012	2013	2014
CASOS TOTALES	18	250	132	197	500
INGRESADOS (%)	55,6%	48%	25,8%	31,9%	14,0%
ESTANCIA MEDIA	13,6 días	9,6 días	10,5 días	11,4 días	9,4 días
CASOS de 0 a 2 meses	9	90	32	40	60
INGRESADOS de 0 a 2 MESES (%)	100%	92%	88%	100%	81,7%
ESTANCIA MEDIA de 0 a 2 MESES	9,7 días	10,3 días	11,4 días	12,4 días	10,1 días
FALLECIDOS	0	0	1	0	3

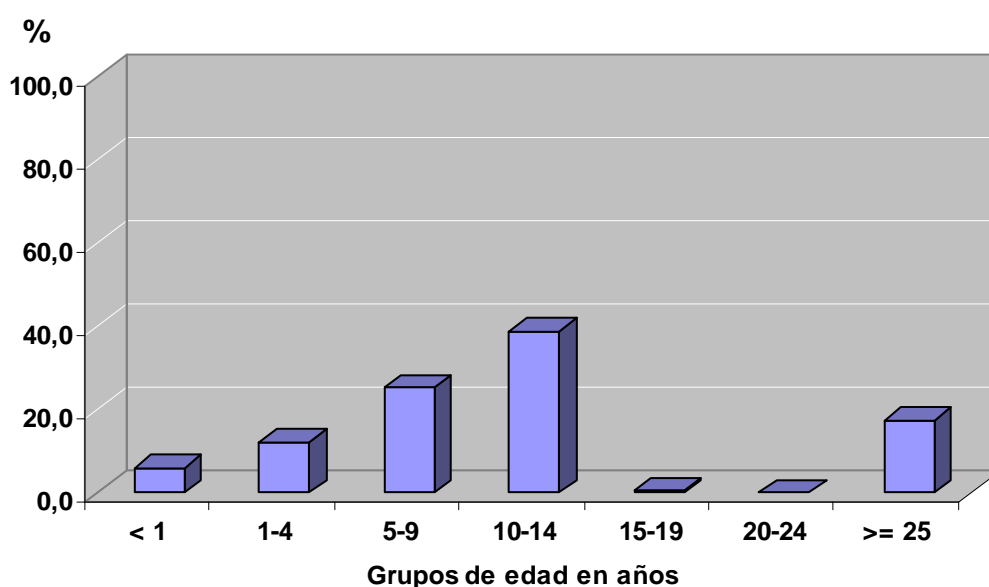
Fuente: Dirección General de Salud Pública. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico

Desde el año 2011 se ha observado en la Comunitat Valenciana un incremento progresivo en la aparición de brotes de tos ferina, pasando de 8 brotes en 2011 con 20 casos asociados a 34 brotes en 2014, que sin haber finalizado el año suman 200 afectados. Los brotes son mayoritariamente de ámbito familiar con pocos afectados

(entre 2 y 6 casos por brote), pero también se generan brotes en centros docentes, de un tamaño mayor (entre 3 y 44 casos) y que presentan una mayor dificultad en su control, favoreciendo la circulación de la *Bordetella* en la comunidad y en el ámbito familiar.

Más de la mitad de los casos en brotes (64%) corresponden a niños entre 5 y 14 años de edad; en menor proporción están los menores de 5 años (18%) y los adultos mayores de 25 años (18%). En el 40% de los brotes familiares existe al menos un afectado menor de 1 año de edad y en el 65% al menos un caso menor de 4 años de edad (Figura 4).

Figura 4. Distribución de los casos de tos ferina en brotes por grupos de edad en la Comunitat Valenciana. 2011- 2014 semana 44



Fuente: Dirección General de Salud Pública. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico

Respecto al estado vacunal de los casos asociados a los brotes, el 65% de ellos presenta una vacunación completa para su edad.

Conclusiones epidemiológicas

- *A pesar de las altas coberturas de vacunación frente a tos ferina y las bajas tasas de incidencia registradas desde 1996 hasta 2010, la enfermedad mantiene el patrón cíclico de presentación con ondas epidémicas cada 3-5 años.*
- *Después de un largo periodo de tiempo con elevadas coberturas de vacunación y baja incidencia de tos ferina, se está observando un incremento en la incidencia de la enfermedad en niños menores de un año, sobre todo en lactantes menores de dos meses que todavía no han recibido la vacuna, en adolescentes y adultos mayores de 15 años.*
- *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 PCR, que han podido contribuir a un aumento de la declaración, los resultados sugieren un incremento real de la incidencia de la enfermedad.*

Agente etiológico

La enfermedad es causada por la *Bordetella pertussis* (infecta exclusivamente a humanos), se han descrito diez especies de *bordetella*, pero son *B. pertussis* y *B. parapertussis* las que tiene mayor importancia en humanos.

Se conocen algunos de sus antígenos patogénicamente más relevantes, los cuales se dividen en dos grupos¹⁷:

- **Los relacionados con la adhesión/colonización:** la hemaglutinina filamentosa (FHA). Las fimbrias 2 y3 (FIM), la pertactina (PRN), Vag8, BrkA, SphB1 y el factor de colonización traqueal (TcfA).
- **Toxinas:** la toxina pertusica (PT), la cual también puede actuar como adhesina (entre otras funciones); la toxina tipo adenilato ciclasa (ACT). El liposacárido (LPS), una endotoxina posiblemente también con propiedades propias de una adhesina; la toxina dermonecrótica (DNT) y la citotoxina traqueal (TCT).

Patogenia

La infección por *Bordetella* consta de cuatro pasos diferenciados: 1) inoculación y adhesión al epitelio respiratorio, 2) evasión de las defensas del hospedador, 3) daño local y 4) efectos sistémicos.

La PT dificulta la migración de linfocitos y macrófagos al lugar de la infección, así como la fagocitosis y la muerte intracelular. La ACT se introduce en las células fagocíticas e inhibe sus funciones con la generación masiva de AMP cíclico.

El efecto sistémico más relevante que produce la infección por *B. Pertussis* es la exagerada linfocitosis inducida por PT. La coinfección por virus respiratorios y otras especies bacterianas es común en los casos graves, en los cuales se suele observar neumonía y ocasionalmente un distrés respiratorio agudo tipo adulto e hipertensión pulmonar¹⁷.

La complicación más grave de la tos ferina es la encefalopatía, la cual se considera que es producida por la anoxia cerebral secundaria a la hipoxemia generada en los paroxismos de tos.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la infección por *Bordetella pertussis* pueden variar dependiendo de factores como la edad, inmunización previa o infección pasada, presencia de anticuerpos transmitidos de forma pasiva, grado de exposición, factores genéticos o adquiridos del hospedador y genotipo del microorganismo.

El periodo de incubación varía entre 6 y 20 días, la mayoría de los casos inician la clínica entre los 7-10 días tras la exposición.

El cuadro clínico típico aparece especialmente en pacientes entre 1 y 10 años no inmunizados y consta de tres fases diferenciadas: catarral, paroxística y de convalecencia que se desarrollan a lo largo de 6-12 semanas. La fase paroxística se caracteriza por episodios repetidos de accesos de tos (entre 5-10 golpes de tos en cada espiración), a lo cual le sigue una inspiración forzada con la glotis parcialmente cerrada, en forma de "gallo" que cuando tiene lugar es característica. En los lactantes después de cada acceso puede aparecer apnea (especialmente en prematuros). En neonatos una forma de presentación relativamente frecuente es la apnea sin paroxismos de tos evidente ni "gallo" inspiratorio. Debido a que hasta el 3% de estos pacientes pueden fallecer por esta infección, es necesario un alto nivel de sospecha para detectar los casos clínicos de mayor riesgo de muerte²⁰.

En lactantes menores de 3 meses puede ser un cuadro grave e incluso mortal. Cerca de tres cuartas partes de los niños menores de 6 meses requieren hospitalización. El periodo catarral es más corto, la presencia de gallo inspiratorio es más rara y aparecen con frecuencia cianosis y pausas de apnea, muchas veces sin tos paroxística acompañante. Es frecuente la complicación pulmonar en forma de bronconeumonía o atelectasias.

El cuadro clínico más grave es la llamada "tos ferina maligna". Se caracteriza por tos paroxística, pausas de apnea y fallo respiratorio progresivo con bronconeumonía e hiperleucocitosis extrema, que conduce a hipertensión pulmonar e hipoxemia rápidamente progresivas, refractarias al tratamiento convencional, y que ocasiona shock y muerte en un 70% de los casos²⁰.

Otras complicaciones son las neurológicas, en forma de convulsiones (2%) o encefalopatía (0,5%), las nutricionales por los vómitos repetidos, y las debidas a los

efectos de la presión durante los paroxismos de tos, como neumotórax, atelectasias, fracturas costales, epistaxis, hematomas subdurales, hernias o prolapso rectal²⁰.

La fase de convalecencia dura entre 1-2 semanas y en ellas los paroxismos van disminuyendo en frecuencia e intensidad hasta desaparecer.

Diagnóstico

El diagnóstico rápido de la tos ferina es fundamental para iniciar un tratamiento precoz y una adecuada profilaxis en los contactos, y lograr así la interrupción de la cadena de transmisión. A continuación se expresan las características de los diferentes tipos de diagnóstico.

Tabla 2. Características de los diferentes tipos de diagnósticos para tos ferina.

	Sensibilidad	Especificidad	Ventajas	Inconvenientes
Diagnóstico clínico	+	++	Rápido	Baja sensibilidad en la era vacunal por la mayor proporción de casos atípicos y leves. Depende de la experiencia clínica (subjetividad)
Cultivo	++	++++	Estandarizado Posibilidad de tipificación molecular de la cepa Posibilidad de estudios de sensibilidad	Sensibilidad y especificidad variables Necesidad de transporte y procesamiento rápidos Necesidad de medios de cultivo específicos Largo tiempo de incubación (7-14 días)
PCR	+++	+++	Rapidez (mayor que el cultivo) No requiere que la bacteria esté viva (puede usarse en fases tardías de la enfermedad)	Posibilidad de falsos positivos (riesgo de contaminación) No estandarizada comercialmente No disponible en todos los laboratorios Coste
IFD	+	+++	Rápida y fácil No requiere que la bacteria esté viva (puede usarse en fases tardías de la enfermedad)	Sensibilidad y especificidad variables Reactividad cruzada con otras bacterias Necesidad de personal entrenado y experimentado
Serología (ELISA)	+++	++++	Fácil Permite diagnóstico en fases muy tardías de la enfermedad (convalecencia)	Solo útil en cuadros de más de 2-3 semanas de evolución Interferencia con anticuerpos vacunales Difícil interpretación de los resultados No estandarizada comercialmente

Fuente: Recomendaciones del grupo de trabajo de tos ferina. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin* 2013;31(4):240-53

En definitiva el diagnóstico debería realizarse de la siguiente manera:

- En la fase pródromos de la enfermedad (2 semanas), está indicado realizar cultivo y PCR.
- En la fase de estado de la enfermedad (2-4 semanas), está indicado el PCR, cultivo y serología
- En la fase de convalecencia, está indicada la serología.

Vacunas contra la tos ferina disponibles para administrar en la edad adulta y comercializadas en España

Tabla 3. Características de las vacunas frente a la tos ferina en adultos comercializadas en España.

Nombre comercial	Componentes	Administración	Tipo de vacuna	Antígenos	Adyuvantes y conservantes
Boostrix®	dTpa	IM	Proteínas	Toxoide difterico > 2UI toxoide tetánico > 20 UI Antigenos B pertussis: -TP 8 mcg -HAF 8 mcg -PRN 2,5 mcg	Hidróxido y fosfato de aluminio
Triaxis®	dTpa	IM	Proteínas	Toxoide difterico > 2UI toxoide tetánico > 20 UI Antigenos B pertussis: TP 2,5 mcg HAF 5 mcg PRN 3 mcg FIM 2,3 5 mcg	Fenoxietanol, fosfato de aluminio, formaldehído y glutaraldeido

Fuente: ficha técnica de las vacunas

Ambos preparados son vacunas dTpa y están indicados para la inmunización activa frente al tétanos, la difteria y la tos ferina a partir de los 4 años de edad como dosis de recuerdo tras la inmunización primaria.

Eficacia y efectividad de la vacuna dTpa en la embarazada

En el estudio realizado en Inglaterra por Amirthalingam et al ¹⁴ para ver la efectividad en mujeres embarazadas vacunadas con dTpa en el último trimestre de embarazo, se observó que la efectividad en los niños menores de 2 meses, cuyas madres se vacunaron al menos siete días antes del nacimiento fue del 90% (IC95% 82 a 95)¹⁴.

La transmisión placentaria de anticuerpos antitosferinosos es eficiente, aunque el porcentaje de lactantes de madres seropositivas que poseen anticuerpos maternos oscila entre el 2% y el 63%²²⁻²⁷, en menor o igual titulación que la madre²⁰. Estos anticuerpos tienen una vida media de unas 6 semanas y desaparecen progresivamente en los primeros 4-6 meses de vida²³. Este paso de anticuerpos prácticamente no existe en los nacidos con menos de 32 semanas de gestación²³.

En neonatos de embarazadas vacunadas durante la gestación con DTPw las concentraciones de anticuerpos en aquellos estaban entre el 50% y el 100% respecto de sus madres^{24,25}.

Se realizaron dos encuestas retrospectivas en los inicios de la comercialización de la DTPw para conocer si la vacunación en la gestante protegía al niño en sus primeros meses de vida. En la década de los años cuarenta 100 mujeres recibieron durante el tercer trimestre del embarazo 6 dosis de DTPw²⁶. Durante los 6 primeros meses de vida de los niños no se observó ningún caso de tos ferina en 8 niños de madres vacunadas que habían estado expuestos a casos de enfermedad, mientras que se registraron 6 exposiciones y 3 casos de tos ferina en niños de madres no vacunadas. Entre los 6 y 11 meses se registraron 2 casos de tos ferina en ambos grupos de niños. En la segunda encuesta, 66 gestantes recibieron 3 dosis de DTPw en el tercer trimestre y no se contabilizó ningún caso de enfermedad en los primeros meses de vida a pesar de haber existido dos exposiciones a la enfermedad²⁴.

Dos experiencias recientes aportan información con relación al paso transplacentario de anticuerpos tras la recepción de vacuna de dTpa durante la gestación. En 2008 y 2009 se inmunizó a 52 mujeres con dTpa⁵ en el segundo trimestre de la gestación y se observó como los recién nacidos de madres vacunadas tenían concentraciones significativamente elevadas de anticuerpos antitosferinosos respecto de los que su madre no había sido vacunada, con una correlación significativa entre los niveles de anticuerpos madre-hijo para todos los antígenos excepto para PT²³. En un estudio prospectivo multicéntrico se administró vacuna dTpa³ a 24 mujeres fértiles entre dos embarazos consecutivos con un intervalo medio entre la vacunación y el próximo embarazo de 12,7 meses. El 83% de ellas respondió a la vacuna con incrementos significativos de los títulos de anticuerpos frente a PT, FHA y PRN. Se comprobó una transferencia transplacentaria de anticuerpos eficiente con títulos significativamente mayores frente a los tres antígenos en el cordón umbilical y al mes de vida, respecto a aquellos que habían nacido antes de la vacunación materna²⁴.

Experiencias recientes apuntan a que a pesar de la eficiente transmisión transplacentaria de anticuerpos, éstos decaen con rapidez, por lo que los títulos en niños de madres que habían recibido la vacuna dTpa en los dos años antes del parto, incluso en fases iniciales del embarazo, serían insuficientes para proporcionar

protección durante las primeras semanas de vida. Este hecho lleva a los autores a proponer la vacunación materna entre las semanas 30 y 32 de cada embarazo para que los anticuerpos específicos IgG alcancen su pico cuando es más eficiente el transporte transplacentario (a partir de la semana 34 de gestación)²⁵.

Seguridad de la vacuna dTpa en gestantes

Investigadores del Baylor College of Medicine y de la Universidad de Duke han comprobado que la vacuna antitosferinosa (dTpa) administrada a la gestante es segura y efectiva para proteger al neonato frente a la enfermedad. El estudio se ha publicado en JAMA y se llevó a cabo entre 2008 y 2012 e incluyó a 48 mujeres embarazadas de las que 33 recibieron la vacuna y un grupo control que no la recibió. Los niños nacidos de las vacunadas tenían mayores niveles de anticuerpos específicos sin interferencia con las dosis de vacuna administradas a los 2, 4 y 6 meses²⁷.

Un estudio realizado en Reino Unido a través del *Clinical Practice Research Datalink*, sistema de registro que recoge información demográfica, de prescripción, así como datos clínicos de más de 650 bases de datos de medicina general de atención primaria para más de 12,5 millones de pacientes en todo el Reino Unido, y en el que se identificaron 20.074 mujeres embarazadas y vacunadas frente a tos ferina, los autores concluyen que no hubo evidencia de un mayor riesgo de cualquiera de una extensa lista predefinida de eventos adversos relacionados con el embarazo. En particular, no hubo evidencia de un mayor riesgo de muerte fetal²⁸.

En base a ensayos clínicos realizados en sujetos entre 10 y 76 años de edad, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1/10$) descritas en la ficha técnica de la vacuna Boostrix®, son las alteraciones en el lugar de la inyección (tales como dolor, enrojecimiento y/o inflamación), y trastornos de tipo general como malestar y fatiga. Se han descrito también, como reacciones frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$) la pirexia (fiebre $\geq 37,5$ °C), mareo, náuseas y trastornos gastrointestinales²⁹.

Los datos recogidos para la vacuna Triaxis®, describen que en adolescentes (de 11 a 17 años) y adultos (de 18 a 64 años) los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración se producen de igual modo de manera frecuente. Destacan las reacciones extensas en el lugar de inyección (>50 mm), incluida hinchazón extensa de las extremidades desde el lugar de inyección hasta más allá de una o ambas articulaciones. Estas reacciones suelen iniciarse en las 24-72 horas tras la vacunación, pueden asociarse con eritema, calor, dolor a la presión o dolor en el lugar de inyección y se resuelven de forma espontánea en 3-5 días³⁰.

La experiencia postcomercialización en Comunidad Valenciana registró durante el periodo 2005 a 2011 en 2.635 sujetos entre 16 y 64 años vacunados con dTpa (en base al Sistema de Información Vacunal de la Comunitat) 3 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a vacunas, con una tasa de 11,385 por 10.000 (IC95% 3,873-33,422)³¹.

Nuevas estrategias de vacunación frente a la tos ferina para el control de la infección en el recién nacido

Teniendo en cuenta que las formas graves de la enfermedad y las defunciones se producen mayoritariamente en niños menores de 1 año, sobre todo en los menores de 2-3 meses, y que el objetivo en salud pública del programa de vacunación de tos ferina debe de ser básicamente la protección de estos lactantes, a continuación se presenta una revisión de las diferentes estrategias de vacunación (vacunación de adolescentes y adultos, estrategia *cocooning* o del nido, vacunación a sanitarios, vacunación de embarazadas en el último trimestre de gestación) que se han implantado en diversos países de nuestro entorno.

Tabla 4. Tipos de estrategias de vacunación para el control de la tos ferina.

Estrategia	Nuevas estrategias de vacunación frente a la tos ferina		
	Objetivo primario	Objetivo secundario	Población diana
Adolescentes	Reducir la morbilidad en adolescentes y desarrollar inmunidad de grupo	Reducir la transmisión a lactantes	Todos los adolescentes (a los 11-14 años, preferentemente a los 11-12 años)
Adultos	Reducir la morbilidad en adultos y desarrollar inmunidad de grupo	Reducir la transmisión a lactantes	Todos los adultos (cada 10 años)
Personal sanitario	Reducir el riesgo de transmisión nosocomial	Reducir la morbilidad en el personal sanitario	Todo el personal sanitario (prioridad personal de servicios pediátricos y de obstetricia)
Cuidadores de guardería	Reducir la transmisión a lactantes y niños pequeños	Reducir la morbilidad en cuidadores	Todos los cuidadores
Convivientes (estrategia del nido)	Reducir la transmisión a lactantes	Reducir la morbilidad en la familia y convivientes	Contactos familiares y convivientes de recién nacidos (vacunar como mínimo 15 días antes del parto)
Embarazada	Protección a los recién nacidos por paso transplacentario de anticuerpos protectores y reducción del riesgo de transmisión madre-hijo	Reducir la morbilidad en las embarazadas	Todas las embarazadas (tercer trimestre de gestación)

La estrategia de vacunación de las embarazadas es más efectiva y eficiente que la del nido²⁶ y que la vacunación en el posparto antes del alta hospitalaria²⁶. Algunos modelos matemáticos han mostrado una mayor reducción de los casos de tos ferina en los lactantes en los primeros meses de vida con la estrategia de vacunar a las embarazadas que con la estrategia del nido vacunando a madres, padres y abuelos²⁷.

Se estima que la vida media de los anticuerpos antipertusis transferidos es de al menos 6 semanas²⁵ por lo que la inmunización pasiva que el recién nacido adquiere por el paso transplacentario de anticuerpos IgG específicos se espera que le proteja y modifique la gravedad de la enfermedad durante el período de máximo riesgo, que son los primeros meses de vida, cuando todavía no está protegido por la primovacunación. Además, los anticuerpos maternos no interfieren con la respuesta inmunitaria a las vacunas acelulares que se administran a partir de los 2 meses de edad^{26,27}, aunque puede haber un breve período de tiempo con una menor respuesta vacunal del lactante²⁵. El potencial beneficio de la protección conferida por los anticuerpos maternos en el lactante menor de 3 meses siempre es superior al posible riesgo de que aparezca tos ferina en el lactante mayor por la disminución de la inmunogenicidad de la serie primaria.

Conclusiones

A continuación se presenta una valoración de las diferentes estrategias aplicadas para la prevención de la tos ferina en el lactante, según criterios de efectividad, factibilidad, seguridad y aceptabilidad¹¹.

Tabla 5. Valoración de las estrategias de vacunación para el control de la tos ferina.

Estrategia	Efectividad	Factibilidad	Seguridad	Aceptabilidad
Neonatal	++*	+++	+++	++
Embarazadas	+++*	++	+++	+
Nido	+	+	+++	+
Adolescentes	-	+++	+++	++

*A confirmar en estudios venideros.
Fuente: adaptación de Conyn et al⁴

El objetivo en Salud Pública del programa de vacunación frente a tos ferina debe ser tanto la protección de los niños y adolescentes más mayores como evitar la aparición de casos en el niño pequeño menor de 2-3 meses de edad.

La pauta de vacunación actual frente a tos ferina, con primovacuna y dos dosis de recuerdo, protege directamente al niño pequeño desde la administración de la primera dosis. Es importante que el momento de administración sea el mismo día en que el niño cumple 2 meses de vida ("vacunación en tiempo") o lo más cercano posible.

La estrategia del nido, aunque implantada en algunos países de nuestro entorno, ha mostrado problemas de aceptabilidad y no ha aportado datos significativos en cuanto a la prevención de la enfermedad en los niños pequeños.

En los países en los que está implementada la vacunación en adolescentes no se ha comprobado impacto significativo sobre la enfermedad en los niños pequeños.

Algunos países como EEUU, Reino Unido e Irlanda han recomendado la vacunación a la mujer embarazada en los años 2011 y 2012 con resultados muy esperanzadores.

Estrategia frente a la tos ferina en Comunidad Valenciana en el embarazo

La estrategia a implementar en la Comunitat Valenciana se fundamenta por un lado en la situación epidemiológica actual de la tos ferina en lactantes menores de dos meses, las vacunas disponibles en España y la evidencias científicas realizadas hasta ahora, como el estudio PERTU realizado en Cataluña , en el que se determinaron las concentraciones de IgG frente a la toxina pertúsica prevacunación, postvacunación y en el momento del parto en sangre del cordón umbilical, observándose una alta concordancia entre la positividad de las determinaciones en sangre materna de mujeres que habían recibido una dosis de vacuna dTpa, así como una alta correlación de estos títulos con los presentados en sangre por el recién nacido y con los estimados en semanas posteriores al nacimiento.

Para ello la Conselleria de Sanitat recomienda la vacunación de todas las mujeres embarazadas entre la semana 27 y 36 de gestación, fechas que coinciden con controles del seguimiento del embarazo en la Comunitat Valenciana. Se considera que los momentos óptimos para la vacunación serían el control previsto en el programa de seguimiento de embarazo para la semana 28 o el previsto para semana 32-34, de esta manera se garantiza la protección incluso de los niños prematuros.

La vacunación con dTpa se realizará sin tener en cuenta los antecedentes vacunales frente a tétanos, difteria y tos ferina.

Si es necesario completar la pauta de vacunación frente a tétanos-difteria en la embarazada, se sustituirá una de las dosis por vacuna dTpa, que se aplicará preferentemente en la edad gestacional óptima para esta vacunación, señalada anteriormente.

Tabla 6. Tipos de vacuna, indicación y pauta de vacunación en función del historial vacunal en la embarazada

Vacuna	Indicación	Vacunación	Observaciones
Td	Completar pauta básica de primovacunación	Al menos 2 dosis antes de final del embarazo, separadas entre sí cuatro semanas. La última dosis vacuna dTpa	<i>La dosis de vacuna dTpa preferentemente entre semana 27 a 36 de embarazo</i>
	Completar dosis de recuerdo	1 dosis de vacuna dTpa	
	Profilaxis antitetánica de heridas	Al menos 1 dosis de dTpa	
dTpa	Protección en el lactante	Vacunar entre las semanas 27 a 36 de embarazo. 1 dosis en cada embarazo	<i>Puede sustituir a una dosis de Td</i>

Una vez transcurrido un año a partir de la implantación de la estrategia de vacunar a las embarazadas frente a la tos ferina entre la 27 y 36 semanas, se realizará la evaluación de la misma y se difundirán los resultados entre los profesionales sanitarios de la Comunitat Valenciana y a las diferentes sociedades científicas.

Implementación y objetivos del programa

Con el fin de que todas las mujeres gestantes se vacunen frente a la tos ferina, la Dirección General de Salud Pública a través de los centros de salud pública suministrará las vacunas a todos los centros asistenciales públicos y privados acogidos al convenio firmado en su día con la Sociedad Valenciana de Pediatría para la mejora de las coberturas vacunales (atención primaria y hospitales) que atienden a población adulta con la obligación de que los profesionales de estos centros declaren el acto vacunal en el Sistema de Información Vacunal (SIV).

En el Sistema de Información Vacunal (SIV), se habilitará la opción cuando se declare la vacuna dTpa de baja carga en embarazadas para que el profesional sanitario especifique la semana de gestación en la que se administra la vacuna dTpa.

Una vez implantada la estrategia de vacunar a las embarazadas en la Comunitat Valenciana con dTpa, será necesario realizar una monitorización de la sospecha de los efectos adversos notificados, evaluando la semana de embarazo en la que se administró la vacuna, antecedente previos de vacunación frente a tétanos, difteria, en el caso de haberse administrado en cada uno de los embarazos, ver el tiempo transcurrido entre uno y otro y comprobar si hay mayor número de notificaciones de sospecha de reacciones adversas.

Meta y objetivos del programa de vacunación frente a la tos ferina en embarazadas en Comunitat Valenciana:

Meta:

Reducir a la mitad la morbimortalidad por infección por *Bordetella pertussis* (medida en reducción de casos, reducción de ingresos y estancias, y reducción de muertes).

Objetivo general:

Conseguir en el primer año de implantación del programa una cobertura igual o superior al 50% en las mujeres gestantes que estén entre la 27 y 36 semanas de gestación.

Objetivos específicos:

Difundir la información entre los profesionales sanitarios de los centros públicos del documento técnico elaborado.

Fomentar la vacunación frente a la tos ferina en las mujeres gestantes informándoles sobre las ventajas de la vacunación, para ello los profesionales sanitarios le facilitarán el díptico elaborado o le indicarán dónde pueden consultar esta información.

Bibliografía

1 Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;19:CD001478

2 Aswall JE. Health for all in the 21st century a policy framework for the WHO European region. *Int J Occup Med Environ Health*. 2000;13:5–13.

3 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

4 Moraga-Llop FA, Campins-Martí M. New perspectives on whooping cough in the XXI century. Are we failing to control it? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:561–3.

5 Hallander HO, Andersson M, Gustafsson L, Ljungman M, Netterlid E. Seroprevalence of pertussis antitoxin (anti-PT) in Sweden before and 10 years after the introduction of a universal childhood pertussis vaccination program. *APMIS*.2009;117:912–22.

6 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged < 12 months. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR*. 2011;60:1424–6.

7 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis (whooping cough) vaccination. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/pertussis/default.htm> [consultado 20 noviembre 2014]

8 American College of Obstetricians and Gynecologists. Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. Committee opinion No. 521. *Obstet Gynecol*. 2012;119:690–1.

9 American Academy of Pediatrics. Pertussis (whooping cough). En: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editores. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 553–66

10 The Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Temporary programme of pertussis (whooping cough) vaccination of pregnant women, September 27th 2012. Disponible en: <https://www.wp.dh.gov.uk/publications/files/2012/09/CMO-Pertussis-27-09-2012-FINAL.pdf> [consultado 26 enero 2013].

11 Grupo de Trabajo Tos Ferina 2012 de la Ponencia de Programas 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. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.

- 12 Englund J, Anderson E, Reed G, Decker M, Edwards K, Pichichero M et al. The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics* 1995;96:580-584.
- 13 Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Johnson DR, Bernstein HH. Immune responses in infants following receipt of pertussis immunization by their mothers during pregnancy. Presented at the 48th Infectious Diseases Society of America Annual Meeting, Vancouver, Canada; October 21–24, 2010.
- 14 Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014; 384: 1521–28. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614606863> [consultado 4 noviembre 2014].
- 15 World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO Position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2010;85: 385-400.
- 16 Wendelboe A, Van Rie A, Salmaso S, Englund J. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:S58-S61.
- 17 Montesdeoca Melian A. Tos ferina. En Vacunas algo mas que el calendario vacunal. Cuestiones y respuestas. Editores. Hidalgo Vicario MI y Monton Alvarez JL. Undergraf. Madrid 2ª ed 2014. 353-369
- 18 Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Sanitario en red. <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/EDO2013.pdf>[consultado 4 noviembre 2014].
- 19 Mattoo S, Cherry J. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:326-382.
- 20 Moreno Perez D, Baquero Artiago F, Rodrigo Gonzalo de Liria C, Cilleruelo Ortega MJ. Tosferina. En: Protocolos diagnósticos terapéuticos de la AEP. Infectología Pediátrica. Asociación Española de Pediatría y Sociedad Española de Infectología Pediátrica. 2011.
- 21 Healy M, Rench M, Edwards K, Baker C. Pertussis serostatus among neonates born to Hispanic mothers. *Clin Infect Dis* 2006;42:1439-1442.

22 Provenzano R, Wetterlow L, Sullivan C. Immunization and antibody response in the newborn infant. I. Pertussis inoculation within twenty-four hours of life. *N Eng J Med* 1965;273:959-965.

23 Shakib J, Ralston S, Raissy H, Stoddard G, Edwards K, Byington C. Pertussis antibodies in postpartum women and their newborns. *J Perinatol* 2010;30:93-97.

24 Edwards K. Pertussis: an important target for maternal immunization. *Vaccine* 2003;21:3483-3486.

25 Healy C, Rench M, Baker C. Importance of timing of maternal TDAP immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis.* (2012) doi:10.1093/cid/cis923. First published on line: October 24, 2012.

26 Cohen P, Scadron S. The effects of active immunization of the mother upon the offspring. *J Pediatr* 1946;29:609-619.

27 Muñoz FM; Bond N H. Maccato M, Pinell P; Hunter 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(17):1760-1769.

28 Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ* 2014;349:g4219

29 Ficha técnica de Boostrix®. Disponible en http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63684/FT_63684.pdf [consultado 10 noviembre 2014].

30 Ficha técnica de Triaxis®. Disponible en http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/71870/FT_71870.pdf [consultado 10 noviembre 2014].

31 Alguacil-Ramos AM. La farmacovigilancia de vacunas en la Comunidad Valenciana y su impacto en los programas de vacunación. Años 2005-2011. [Tesis doctoral]. Facultad de Farmacia. Universitat de Valencia. 2014.