



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Comparación de la incidencia de tos
ferina declarada con la incidencia de
hospitalización por tos ferina en España**

María Isabel Fernández Cano

Barcelona, Julio 2016



UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona



Universitat Autònoma
de Barcelona

TESIS DOCTORAL

COMPARACIÓN DE LA INCIDENCIA DE TOS FERINA DECLARADA CON LA INCIDENCIA DE HOSPITALIZACIÓN POR TOS FERINA EN ESPAÑA

*Comparació de la incidència de tos ferina declarada amb
la incidència d'hospitalització per tos ferina a Espanya*

*Comparison of notified incidence of whooping cough with
incidence of hospitalisation for whooping cough in Spain*

Doctoranda

MARÍA ISABEL FERNÁNDEZ CANO

Directores de la tesis

Dra. Magda Campins Martí

Dr. Lluís Armadans Gil

Tesis doctoral adscrita al

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y
Medicina Preventiva y Salud Pública
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB)
Programa de Doctorado en Metodología de la Investigación Biomédica y
Salud Pública

A mis padres, Antonio y Raimunda,
a Francis, Marta y Alicia,
a todos los que me quieren.

Agradecimientos

Nunca imaginé que llegaría a doctorarme, pero aquí está el trabajo de casi 6 años en forma de tesis doctoral. Mis inquietudes personales siempre me han llevado a formarme para aumentar mis conocimientos a todos los niveles, pero esta vez tenía una motivación adicional. Me surgió la oportunidad de hacer un cambio importante en mi vida laboral y pasar de la asistencia como enfermera a la docencia universitaria como profesora en el Departamento de Enfermería de la Universidad Autónoma de Barcelona. Pude cursar el Master de Salud Pública y tras superarlo, matricularme para realizar estudios de doctorado. Los antiguos estudios de diplomatura no daban opción a cursar estudios de doctorado y limitaban el acceso a la carrera docente universitaria. No ha sido fácil combinar vida laboral, vida familiar y estudios,... pero lo he conseguido. Por todo ello siento una gran satisfacción personal.

No he llegado hasta aquí sola y por ello quiero agradecer el apoyo recibido.

Agradezco a la Dra. Magda Campins y al Dr. Lluís Armadans, directores de mi tesis y antiguos compañeros de trabajo durante unos años en el Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología del Hospital Universitari Vall d'Hebron, la oportunidad que me han dado de desarrollar mi carrera profesional, facilitándome el poder trabajar en una línea de investigación relacionada con la salud pública para obtener el grado de doctora. Quiero agradecerles especialmente el tiempo y el trabajo que me han dedicado durante estos años en la elaboración de esta tesis, así como todo lo que me han enseñado, su apoyo y ánimos continuos.

Agradezco a mis amigos y amigas personales y compañeras y compañeros de trabajo los ánimos en los momentos bajos.

Finalmente, agradecer a toda mi familia, pero especialmente a mis padres, Raimunda y Antonio, a mi marido Francis y a mis hijas Marta y Alicia su apoyo incondicional, su paciencia y su comprensión por tener que renunciar a momentos en familia que no podremos recuperar.

Gracias a todos

1. Índice general

1.	Índice general	7
2.	Índice de tablas	11
3.	Índice de figuras	13
4.	Abreviaturas	15
5.	Presentación	19
6.	Resumen / Resum /Abstract	21
	6.1. Resumen	23
	6.2. Resum	24
	6.3. Abstract	25
7.	Introducción	29
	7.1. Recuerdo histórico	31
	7.2. Microbiología	36
	7.3. Fisiopatología	39
	7.4. Manifestaciones clínicas	41
	7.5. Diagnóstico	42
	7.6. Tratamiento	46
	7.7. Vacunas y estrategias vacunales	46
	7.7.1. Composición de las vacunas	46
	7.7.2. Administración y mecanismo de actuación	47
	7.7.3. Efectividad de las vacunas frente a la tos ferina	48
	7.7.4. Calendarios vacunales	50
	7.7.5. Coberturas de vacunación	52
	7.7.6. Seguridad de las vacunas	53
	7.8. Epidemiología	54
	7.8.1. Estados Unidos	55
	7.8.2. Europa	55
	7.9. Nuevas estrategias de vacunación	58
	7.9.1. Vacunación del neonato	58
	7.9.2. Vacunación de la embarazada	59
	7.9.3. Estrategia del nido	61
	7.9.4. Vacunación del adolescente	62
	7.9.5. Vacunación de los adultos	63
	7.9.6. Vacunación del personal sanitario	64

7.10. Vigilancia epidemiológica de la tos ferina	65
7.10.1. Redes de vigilancia en Europa y en España	65
8. Justificación	71
9. Hipótesis de estudio	75
10. Objetivos	79
10.1. Objetivos generales	79
10.2. Objetivos específicos	79
11. Material y Métodos	83
11.1. Fuentes de Información	85
11.2. Análisis de datos	87
12. Resultados	89
12.1. Artículo 1	91
12.2. Artículo 2	92
12.3. Artículo 3	93
13. Discusión	95
14. Conclusiones	101
15. Recomendaciones para la práctica clínica	105
16. Bibliografía	107
17. Anexos	131
Anexo I. Documento de aprobación de presentación de la tesis como compendio de publicaciones	133
Anexo II. Manuscrito artículo 1	137
Anexo III. Manuscrito artículo 2	147
Anexo IV. Manuscrito artículo 3	155

2. Índice de tablas

Tabla 1. Tipos de vacunas frente a la tos ferina comercializadas y su composición antigénica	47
Tabla 2. Composición e indicación de las vacunas comercializadas en España	49
Tabla 3. Pautas de vacunación frente a la tos ferina en Europa	51
Tabla 4. Objetivos de las estrategias de vacunación frente a la tos ferina	64
Tabla 5. Sistemas de vigilancia epidemiológica y métodos diagnósticos según países	66

3. Índice de figuras

Figura 1. Microfotografía de Bordetella pertussis	37
Figura 2: Adhesión de B. pertussis a las células ciliadas del tracto respiratorio	40
Figura 3. Progresión de las fases clínicas de la tos ferina y momento óptimo de realización de las pruebas diagnósticas	45
Figura 4. Cobertura de vacunación con DTP (3 primeras dosis) en menores de 1 año	53
Figura 5. Transmisión e inmunidad frente a B. pertussis en la era pre-vacunal	57
Figura 6. Transmisión e inmunidad frente a B. pertussis en la era postvacunal	58

4. Abreviaturas

AC	Antes de Cristo
ADN	Ácido desoxiribonucleico
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
AMA	American Medical Association
B	<i>Bordetella</i>
CCAA	Comunidades Autónomas
CDC	Centers for Diseases Control and Prevention
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
CNE	Centro Nacional de Epidemiología
CTT	Citotoxina Traqueal
dT	Difteria de baja carga y tétanos
DT	Difteria tétanos
DTP	Difteria tétanos tos ferina
DTPa	Difteria tétanos tos ferina acelular
dTpa	Difteria (baja carga)-tétanos-tos ferina acelular (baja carga)
DTPc	Difteria tétanos tos ferina de células completas
DTPa-Hib	Difteria-tétanos-tos ferina acelular- <i>Haemophilus influenzae</i> b
DTPa-Hib-Polio	Difteria-tétanos-tos ferina acelular- <i>Haemophilus influenzae</i> b-poliomielitis
DTPa-Hib-Polio-HB	Difteria-tétanos-tos ferina- <i>Haemophilus influenzae</i> b-poliomielitis-hepatitis B
EDO	Enfermedades de Declaración Obligatoria
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
ECDC	European Center for Disease Prevention and Control
ESEN	European Seroepidemiology Network
EE.UU.	Estados Unidos
EUVAC-NET	European surveillance network for vaccine-preventable diseases
EVACO	European Vaccine Coverage Project
EVE	Estrategia vacunación embarazada
EVN	Estrategia vacunación del nido
FIM	Fimbrias
GRD	Grupos Relacionados de Diagnóstico
HAF	Hemaglutinina Filamentosa
IC	Intervalo de Confianza
ICD-9-CM	Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión

IgE	Inmunoglobulina E
IgG	Inmunoglobulina G
INE	Instituto Nacional de Estadística
LPS	Lipopolisacáridos
MDO	Malalties de Declaració Obligatòria
mL	Mililitros
NDSS	Notifiable Disease Surveillance System
OMS	Organización Mundial de la Salud
Pa	Carga antigénica estándar
pa	Carga antigénica baja
PCR	Reacción en Cadena de Polimerasa
PRN	Pertactina
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
Ro	Número básico de reproducción
SNS	Sistema Nacional de Salud
TP	Toxina Pertúsica
TAC	Toxina Adenil Ciclasa
TD	Toxina Dermonecrótica
UE	Unión Europea
UI	Unidades Internacionales
µg	Microgramo
µm	Micrometro
UNICEF	United Nations Children's Fund
VENICE	Vaccine European New Integrated Collaboration Effort
VICP	National Vaccine Injury Compensation Program

5. Presentación

La presente tesis sigue las directrices de la Normativa Académica de la Universidad Autónoma de Barcelona aplicable a los estudios universitarios regulados de conformidad con el Real Decreto 1393/2007, de 29 de octubre, modificado por Real Decreto 861/2010, de 2 de julio.

Se incluyen 3 artículos originales que fueron aprobados por la Comisión del Programa de Doctorado en Metodología de la Recerca Biomèdica i Salut Pública el 13 de abril de 2015, para ser presentados como tesis doctoral por compendio de publicaciones. (Anexo I)

Artículo 1

Fernández-Cano MI, Armadans Gil Ll, Martínez Gómez X, Campins Martí M.

Incidence of whooping cough in Spain (1997-2010): an underreported disease.

Eur J Pediatr; 2014;173(6): 721-726.

doi: 10.1007/s00431-013-2228-8

Artículo 2

Fernández-Cano MI, Armadans Gil Ll, Álvarez-Bartolomé M, Rodrigo-Pendás JA, Campins Martí M.

Hospitalización por tos ferina en España (1997-2011).

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32(10):638-42.

doi: 10.1016/j.eimc.2013.11.006

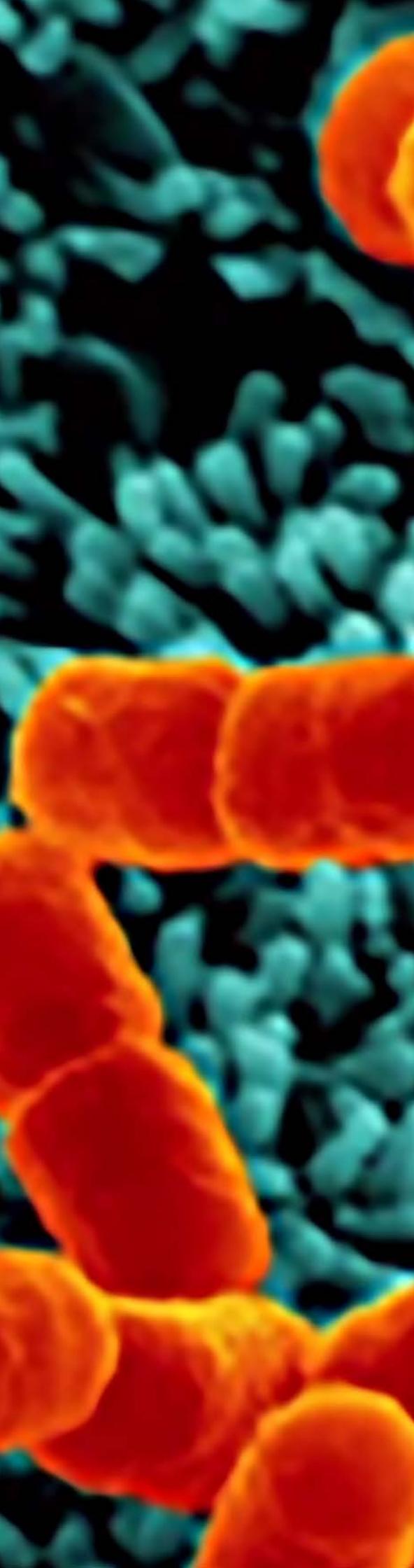
Artículo 3

Fernández-Cano MI, Armadans Gil Ll, Campins Martí M.

Cost-benefit of the introduction of new strategies for vaccination against pertussis in Spain: Cocooning and pregnant vaccination strategies.

Vaccine. 2015;33(19):2213-20.

doi:10.1016/j.vaccine.2015.03.045



Resumen

Resumen / Resum / Abstract

6. Resumen / Resum / Abstract

6.1. Resumen

En España la tos ferina sigue siendo un problema de salud pública a pesar de las elevadas coberturas vacunales alcanzadas con la vacunación sistemática infantil.

El objetivo de esta tesis doctoral es poner en evidencia que en España sería necesario mejorar los sistemas de vigilancia epidemiológica e introducir cambios en las estrategias de prevención y control de esta enfermedad infecciosa. Introducir dichos cambios requiere valorar previamente aspectos relacionados con la carga de la enfermedad y las repercusiones de la adición de nuevas estrategias al actual programa de vacunación y su coste económico.

Se presentan 3 artículos, relacionados con la sensibilidad de la Vigilancia Epidemiológica de la tos ferina mediante el sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) en España, con la incidencia de casos graves de enfermedad en base al registro de hospitalizaciones y con el impacto económico y sobre la morbi-mortalidad que supondrían la incorporación de dos nuevas estrategias de vacunación (vacunación de la embarazada vs estrategia del nido) para evitar casos en los grupos más vulnerables.

Se comparó la incidencia de los casos notificados al sistema EDO y la incidencia de hospitalizaciones por tos ferina según el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) en España desde 1997 a 2010 con la finalidad de estimar la existencia de infradeclaración y su magnitud. La infradeclaración mínima osciló entre un 3,8 y un 22,8%, según el año estudiado. La mayor infradeclaración se observó en los niños menores de un año de edad, con porcentajes del 50%. El sistema actual de vigilancia epidemiológica debería complementarse con sistemas activos para conocer su incidencia real, base esencial para la toma de decisiones sobre medidas de prevención y control de esta infección.

Para conocer la distribución de los casos graves e identificar los grupos con mayor riesgo de complicaciones se analizaron las altas hospitalarias con diagnóstico de tos ferina de los últimos años (1997-2011). El 92% de las hospitalizaciones correspondieron a menores de un año de edad, con una incidencia de 115 hospitalizaciones por 100.000 nacidos; la incidencia global, en cambio, fue de 1,3 casos por 100.000 habitantes. El grupo más vulnerable fueron los niños menores de 3 meses de edad, por lo que los cambios a realizar en las estrategias actuales de prevención deberían tener como objetivo su protección.

Se estimó el impacto que tendría la implementación de nuevas estrategias de vacunación al calendario actual: la estrategia del nido (EVN, vacunación de los padres de los recién nacidos) y la vacunación de la embarazada (EVE) en el tercer trimestre de gestación, para proteger a corto plazo al grupo más vulnerable, los niños menores de 1 año de edad. Se estimó el número necesario de adultos a vacunar frente a tos ferina para evitar una hospitalización y una muerte de un niño menor de 1 año de edad, así como la razón coste-beneficio para cada una de las estrategias. La reducción absoluta del riesgo de hospitalización sería de $42,1 \times 10^{-5}$ con la EVN, y de $75,2 \times 10^{-5}$ con la EVE. El número de personas a vacunar y la razón coste-beneficio neto serían más favorables para la EVE que para la EVN.

6.2. Resum

A España la tos ferina segueix sent un problema de salut pública malgrat les elevades cobertures vacunals assolides amb la vacunació sistemàtica infantil.

L'objectiu d'aquesta tesi doctoral és posar en evidència que a Espanya seria necessari millorar els sistemes de vigilància epidemiològica i introduir canvis en les estratègies de prevenció i control d'aquesta malaltia infecciosa. Introduir aquest canvis requereix valorar prèviament aspectes relacionats amb la càrrega de la malaltia i les repercussions d'afegir noves estratègies a l'actual programa de vacunació i el seu cost econòmic.

Es presenten 3 articles, relacionats amb la sensibilitat de la Vigilància Epidemiològica de la tos ferina mitjançant el sistema de Malalties de Declaració Obligatòria (MDO) a Espanya, amb la incidència de casos greus de malaltia en base al registre d'hospitalitzacions i amb l'impacte econòmic i sobre la morbi-mortalitat que suposaria afegir noves estratègies de vacunació (vacunació de les embarassades vs estratègia del niu per a evitar casos en els grups més vulnerables.

Es va comparar la incidència dels casos notificats al sistema MDO i la incidència d'hospitalitzacions per tos ferina segons el Conjunt Mínim Bàsic de Dades (CMBD) a Espanya des del 1997 al 2010 amb la finalitat d'estimar l'existència d'infradeclaració i la seva magnitud. La infradeclaració mínima va oscil·lar entre un 3,8 i un 22,8%, segons l'any estudiat. La major infradeclaració es va observar en els nens menors d'un any d'edat, amb percentatges del 50%. El sistema actual de vigilància epidemiològica s'hauria de complementar amb sistemes actius per conèixer la seva incidència real, base essencial per a prendre decisions sobre mesures de prevenció i control d'aquesta infecció.

Per a conèixer la distribució dels casos greus i identificar els grups amb més risc de complicacions es van analitzar les altes hospitalàries amb diagnòstic de tos ferina dels últims anys (1997-2011). El 92% de les hospitalitzacions van correspondre a menors d'un any d'edat, amb una incidència de 115 hospitalitzacions per 100.000 nascuts; la incidència global, en canvi, va ser d'1,3 casos per 100.000 habitants. El grup més vulnerable va ser el dels nens menors de 3 mesos d'edat, per la qual cosa els canvis a realitzar en les estratègies actuals de prevenció haurien de tenir com a objectiu la seva protecció.

Es va estimar l'impacte que tindria la implantació de noves d'estratègies de vacunació al calendari actual: l'estratègia del niu (EVN, vacunació dels pares dels nounats) i la vacunació de l'embarassada (EVE) en el tercer trimestre de gestació, per a protegir a curt termini el grup més vulnerable, els nens menors d'un any. Es va estimar el nombre necessari d'adults a vacunar enfront tos ferina per evitar una hospitalització i una mort d'un nen menor d'un any d'edat, així com la raó cost-benefici, per a cada una d'aquestes estratègies. La reducció absoluta del risc d'hospitalització seria de $42,1 \times 10^{-5}$ amb l'EVN i de $75,2 \times 10^{-5}$ amb l'EVE. El nombre de persones a vacunar i la raó cost-benefici net serien més favorables per a l'EVE que per a l'EVN.

6.3. Abstract

In Spain whooping cough remains a public health problem despite of high vaccination coverage achieved in the systematic vaccination of children.

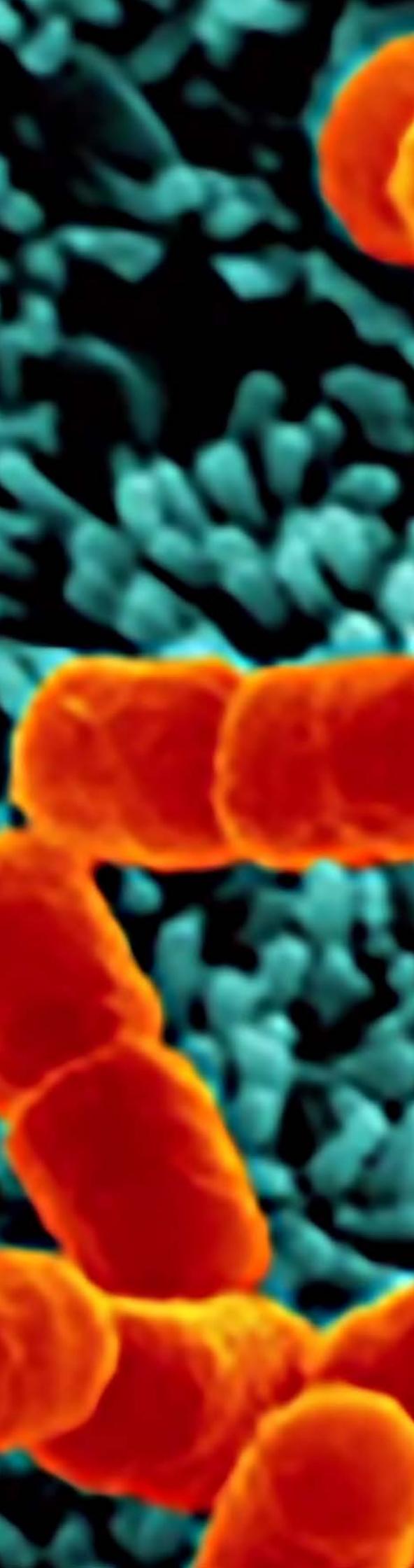
The aim of this thesis is to highlight that in Spain it would be necessary to improve epidemiological surveillance systems and introduce changes in the prevention and control strategies of this infectious disease. Introduce such changes require prior to assess aspects related of disease burden and the impact of adding new strategies to the current immunization program and its cost.

Three articles are presented, related to the sensitivity of the epidemiological surveillance of whooping cough through the Notifiable Disease Surveillance System (NDSS) in Spain, to the incidence of severe disease cases based on the records of hospitalizations and to the economic impact and morbidity and mortality that would result after the incorporation of two new vaccination strategies (vaccination of pregnant women vs cocoon strategy) to avoid cases in the most vulnerable groups.

The incidence of reported cases to the EDO system was compared with the incidence of hospital discharges for whooping cough in the National Surveillance System for hospital data, Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) in Spain from 1997 to 2010 in order to assess the existence of underreporting and their magnitude. Minimum underreporting oscillated between 3.8 and 22.8% depending on the year of study. The greatest underreporting was observed in children under the age of 1 year, with percentages of 50%. The current surveillance system might be complemented by active systems to know its real incidence, essential base for making decisions on prevention and control of this infection.

To know the distribution of severe cases and to identify the groups with higher risk of complications, hospital discharges with a diagnosis of whooping cough in recent years (1997-2011) were analysed. The 92% of hospitalizations were in children under one year of age, with an incidence of 115 hospitalizations per 100,000 births compared with an overall incidence of 1.3 cases per 100,000 population. The most vulnerable were children under 3 months of age, so changes to be made in the current prevention strategies should aim at their protection.

The impact that the implementation of new strategies to the current vaccination schedule, such as cocoon strategy (EVN, vaccinating parents of newborns) and vaccination of pregnant women (EVE) in the third trimester was estimated, to protect the most vulnerable group, children younger than 1 year. The number of adults needed to vaccinate against pertussis to prevent one hospitalization and one death of a child younger than 1 year old, and the cost-benefit rate of each strategy was estimated. The absolute risk reduction of hospitalization would be 42.1×10^{-5} with EVN, and 75.2×10^{-5} with EVE. The number of people needed to vaccinate and the benefit- cost ratio would be more favourable for EVE than for EVN.



Introducción

7. Introducción

7.1. Recuerdo histórico

La tos ferina es una de las enfermedades infecciosas que persiste al avance de la ciencia médica a pesar de que se conoce de su existencia desde el siglo XVI (1).

El término “tos ferina”, según la Real Academia de la Lengua Española, proviene del latín *tossis* que significa tos y de *ferinus*, relativo a fiera. También se la conoce por “*tos convulsa*” o “*tos perruna*”(2).

Los anglosajones la denominaban “*chin cough*” o “*kin cough*”, para acabar convirtiéndose en el actual término “*whooping cough*” (*whoop* significa grito, alarido)(3).

Los norteamericanos adoptaron el término latino “*pertussis*”, “*per*” (de intensa) y “*tussis*” (de tos). Thomas Sydenham fue el primero en utilizar el término “*infantum pertussis*” en 1679, quien describió la enfermedad de forma clara(4).

Los franceses la conocen como “*coqueluche*”, sobre cuyo origen existen varias teorías: que proviene del término “*coq*” (gallo), sonido con el que terminan los accesos de tos de los pacientes, del término “*coquelicot*” (amapola), por haberse utilizado la tintura de opio para detener las crisis de tos, o del término “*coqueluchon*”, término que designaba una caperuza aislante que se ponía a los niños tosedores(5).

En italiano se la denomina “*tosse canina*” (tos de perro) (6) y en China era conocida como “la tos de los 100 días”(7).

El primer brote conocido de tos ferina fue descrito por Guillaume de Baillou (1538-1616), decano de la Facultad de Medicina de París, en el año 1578 durante una epidemia en Francia, a la que designó como “*Tussis Quintas*”. Se refirió a ella como:

“Unas fiebres que afectaron a niños de cuatro meses, de diez y un poco más crecidos y que sometieron a un número incontable; en especial causó estragos una tos severa, que vulgarmente se denomina “Quinta” o “Quintana”.

Hizo una descripción detallada de los síntomas y sobre el posible origen de la acepción popular (8).

“No se sabe con certeza el por qué de la acepción popular Quinta. Hay quienes piensan que se trata de un nombre figurado por onomatopeya, por el ruido estrepitoso que emiten los que así tosen. Otros no lo derivan de aquí, más bien opinan que la denominación latina “Tos Quintana” responde a que el fenómeno se repite a determinadas horas”

Sin embargo, hay constancia de descripciones de síndromes que podrían ser tos ferina, de épocas anteriores y en diferentes países en los que se les conocía por nombres diferentes. Algunos autores sugieren que la descripción de “*Perinthus*” por Hipócrates (año 400 AC) posiblemente fuese tos ferina o una mezcla de otras infecciones respiratorias víricas(3). Recientemente(9) una revisión histórica describe tres brotes de tos ferina en Persia sucedidos cien años antes que la epidemia de París descrita por Baillou. El “Gran Catharro” de 1580, que afectó de forma importante al sur de Europa es reconocido como la primera epidemia de gripe de diseminación global por múltiples autores, pero podría tratarse de un brote epidémico de tos ferina. Varios son los motivos que apoyan esta hipótesis: la climatología del momento, se dio en época de altas temperaturas y las descripciones del cuadro clínico recogidas en escritos de la época(8).

Hasta finales del siglo XIX se creía que el causante de la tos ferina era un hongo. Esta idea fue rebatida por diferentes microbiólogos (Burger en 1883, Afanassjew en 1887, Koplik en 1897, Jochmann y Krause en 1901), pero las dificultades para conseguir cultivar el microorganismo hicieron que perdurara la teoría fúngica(5). *Bordetella (B) pertussis* fue aislada por primera vez en 1906 gracias a los trabajos de Bordet y Gengou, quienes diseñaron un medio a base de agar sangre-patata-glicerol que permitió el cultivo de la bacteria. Este medio es conocido como Bordet-Gengou o medio BG. Estos investigadores también lograron relacionar la sintomatología de la enfermedad con la presencia del bacilo, demostrando que era el agente etiológico de la tos ferina. Jules Bordet recibió el Premio Nobel de Medicina en 1919 por sus logros en el campo de la inmunología(10). Posteriormente gracias a los trabajos de Eldering y Kendrick se aisló *Bordetella parapertussis*(11).

A pesar de los avances en microbiología, no existía un tratamiento eficaz para controlar la tos. Las sustancias que inhibían *in vitro* el crecimiento del bacilo no eran aptas para el tratamiento en humanos. Se observó que el crecimiento en los cultivos se favorecía en ambiente de CO₂, por lo que se generó la hipótesis de que tratar a los pacientes con exposición a un exceso de oxígeno sería curativo. El pediatra francés Nobecourt, trataba a sus pacientes con baños de aire comprimido, “por su acción antiespasmódica y de sobreoxigenación de la sangre”. En 1917 Chalamel

recomendó subir al enfermo a un coche descubierto y exponerlo a un exceso de velocidad(12). Esta idea llevó a exponer a los pacientes a velocidades mayores. Walter Mater, médico militar de Estrasburgo, hizo frente a un brote de tos ferina en un regimiento de aviación, haciendo que los afectados volasen en un avión totalmente descubierto(5).

Siguiendo esta hipótesis, en la ciudad de Barcelona, se recomendaba a los niños afectados por tos ferina permanecer unos minutos subidos en “La Talaia”, famosa atracción del Parque del Tibidabo situada a más de 500 metros de altura sobre el nivel del mar(13).

Para controlar la tos se administraban inyecciones de éter, preparados de quinina, beleño, cáñamo indio, belladona, opio, cornezuelo de centeno, e hidrato de cloral. Posteriormente se suministraron fármacos como fenobarbital, meprobamato, diazepam y tioridazina, todos ellos sin efecto sobre los ataques de tos(12).

El tratamiento antibiótico de elección era la eritromicina, aunque se utilizaron también la ampicilina y el cloranfenicol(12).

La inmunización frente a la tos ferina surgió como posible estrategia de prevención desde el momento en que se consiguió el aislamiento de *B. pertussis*. La vacuna se utilizó con finalidad terapéutica y profiláctica. Los primeros investigadores fueron Bordet y Gengou, Charles Nicolle del Instituto Pasteur de Túnez y Thorvald Madsen de Dinamarca, entre otros(5).

Charles Nicolle, utilizó una vacuna viva (suspensión salina de 400 millones de bacilos por gota) como tratamiento durante una epidemia de tos ferina en Túnez en 1913, que fue la primera de una serie de vacunas que desarrolló a lo largo de dos décadas. Alguna de estas vacunas obtuvo buenos resultados y su comercialización se aprobó en 1931(5).

Los primeros estudios de campo fueron realizados por Madsen en las Islas Feroes, donde hubo dos grandes epidemias, en 1923 y en 1929, en los que se inmunizó a más de 2.000 individuos. La vacuna (compuesta por células enteras muertas a baja temperatura) proporcionó cierto grado de protección, ya que disminuyó en más de un 20% los casos de tos ferina entre las personas vacunadas en comparación con las no vacunadas. Además observó que los síntomas en los pacientes vacunados que desarrollaban la enfermedad eran menos graves que en los no vacunados. También describió dos casos de reacciones mortales a las 48 horas de administrar la vacuna(14).

Los primeros investigadores se enfrentaron al problema de establecer la efectividad de sus vacunas, interferida por la inmunidad adquirida de la población adulta, y por la no existencia de una prueba de laboratorio para valorar la protección generada por las mismas (*correlator de protección*). A pesar de las dificultades en 1914 había 6 fabricantes de vacuna anti-pertussis en Estados Unidos y ésta aparecía en las listas de “New and Nonofficial Remedies” publicada por la American Medical Association (AMA) donde aparecían los tratamientos con posible eficacia no probada (14).

En 1932 Pearl Kendrick y Grace Eldering empezaron a trabajar en una vacuna más efectiva al tratar a la bacteria con timerosal y refrigerarla para inactivarla. En 1936 presentaron los resultados de un ensayo clínico, en el que los individuos vacunados tuvieron una incidencia menor de tos ferina que los no vacunados, pero entraron en conflicto con los datos obtenidos por James Doull, reconocido epidemiólogo de la época, que no encontró diferencias en un ensayo clínico similar (15). Si los dos estudios eran válidos se planteó que la diferencia en los resultados sería debida a diferencias en la composición de la vacuna utilizada. Surgió la necesidad de cuantificar la concentración de bacterias contenidas en la vacuna y su potencia, lo que llevó a Kendrick y Eldering al desarrollo de un método óptico de conteo de bacterias y un método de medición de la potencia, conocido como “test del ratón”. Este test medía la capacidad de la vacuna de proteger a un ratón de morir por tos ferina. Las autoridades sanitarias en Estados Unidos y Gran Bretaña incluyeron esta prueba como requisito mínimo para los fabricantes de vacuna anti-pertúsica en 1946 y 1951, respectivamente(11).

La primera vacuna moderna, de células completas frente a tos ferina combinada con los toxoides de difteria y tétanos (DTPc) fue desarrollada por Kendrick y Eldering en 1942. En 1943 fue aprobada por la American Academy of Pediatrics(16). Su uso generalizado a partir de 1953 en EE.UU. se asoció a una importante reducción en la incidencia de casos, de 150-250 casos/100.000 a 0,5 casos/100.000 en 1976(14).

Con la administración masiva de DTPc, se empezaron a declarar reacciones adversas a la vacuna que se atribuyeron al elevado nivel de endotoxinas que contenían. Los estudios clínicos mostraron que en las 24 horas siguientes a la vacunación se presentaban desde reacciones locales y fiebre a convulsiones, con secuelas neurológicas importantes y en algunos casos muerte (14).

Las críticas a la vacuna continuaron hasta los años 90(17) y constituyeron uno de los grandes temas de la medicina moderna. El problema de la reactogenicidad de las vacunas de célula com-

pleta hizo que los investigadores iniciasen técnicas y procedimientos nuevos para producir una vacuna frente a la tos ferina más segura, las vacunas acelulares (DTPa).

El gobierno japonés en 1976 decidió enviar al investigador Yuri Sato al National Institutes of Health, en Estados Unidos, con el objetivo de obtener una vacuna antipertúsica más purificada utilizando las técnicas que los investigadores americanos habían desarrollado entre los años 50 y 60. Sato y sus colaboradores consiguieron producir una vacuna segura y eficaz (DTPa) que sustituyó a la vacuna DTPc en Japón desde 1981(18).

En 1976, en Reino Unido se realizó un estudio prospectivo (National Childhood Encephalopathy Study) para determinar si la administración de vacuna DTPc estaba relacionada con daños cerebrales en niños. Las conclusiones fueron que el riesgo de enfermedad neurológica era 2,4 veces mayor en niños vacunados con DTPc en comparación con los no vacunados(19). En niños previamente sanos se estimó que el riesgo de encefalopatía atribuible a vacunación con DTPc fue de 1 por cada 310.000 inmunizaciones(11).

No obstante, los paneles de expertos, tanto de Reino Unido como de Estados Unidos, mantuvieron la recomendación de seguir utilizando la vacuna entera, ya que padecer la tos ferina comportaba mayor riesgo de padecer problemas neurológicos que la vacunación. Sin embargo, en Suecia, después de valorar los resultados de diferentes estudios se concluyó que los beneficios no superaban los riesgos y desde 1970 a 1985 no se vacunó a la población infantil frente a tos ferina en este país, lo que se asoció a un incremento importante de la incidencia de la enfermedad(14).

En España la vacuna DTPc, se comercializó en los años 60. La primera campaña de vacunación se llevó a cabo en 1965 en niños de 3 meses a 3 años de edad, haciéndola coincidir con una campaña de vacunación frente a polio, con una cobertura de vacunación del 70%. A partir de entonces se realizaron de forma continuada dos campañas anuales en las que se administraban dos dosis de DTPc y polio, lo que redujo de forma importante la incidencia y la mortalidad por tos ferina(20). En 1967 se añadió una tercera dosis, que se consideró como dosis de recuerdo en los niños vacunados en campañas anteriores. En 1972 se realizó una vacunación “de barrido” administrando una dosis de DTPc a los niños mayores de 1 año y menores de 3, previamente vacunados en las campañas anteriores. Se añadió una cuarta dosis de recuerdo a los niños de 6 a 8 años, antes de su entrada en la escuela. En 1975, debido a que las coberturas disminuyeron con respecto a los primeros años se planteó la necesidad de implantar un calendario estable

de vacunación, en el que se administraban 3 dosis a los 3, 5 y 7 meses de edad(21). En 1995 se aprobó un nuevo calendario de vacunación que incorporó una dosis de refuerzo entre los 15-18 meses de DTPc, en lugar de DT. En el año 2000 se avanzó la edad de la primovacuna a 2, 4 y 6 meses de edad. Varias Comunidades Autónomas (CC.AA.) fueron sustituyendo la vacuna DTPc de los 18 meses por la vacuna acelular DTPa, por ser menos reactógena. En 2001 se añadió una quinta dosis de DTPa de los 4 a 6 años de edad. En 2005 todas las dosis de la vacuna DTPc fueron sustituidas por la vacuna DTPa. Las ciudades de Ceuta y Melilla incluyeron desde ese mismo año, una sexta dosis a los 14-16 años(22).

7.2. Microbiología

Bordetella es un género de bacteria de la clase Betaproteobacteria, de la familia *Alcaligenaceae*(23). Morfológicamente es un cocobacilo gramnegativo de pequeño tamaño (0,4 a 0,8 x 1 µm de diámetro), encapsulado y aerobio estricto(Figura 1). Se encuentra aislado o en pequeños grupos y no es móvil(3). Cuatro de las diez especies que se conocen pueden causar enfermedad en el ser humano(24).

- *B. pertussis* (*per*, muy intenso; *tussis*, tos) principal causante de la tosferina en humanos.
- *B. parapertussis* (*para*, que remedia pertussis) que produce una forma leve de tos ferina en humanos y animales.
- *B. bronchiseptica* (*bronchus*, la tráquea; *septicus*, séptico) cuyo reservorio es el tracto respiratorio de animales pequeños (conejos, gatos y perros) y que por contacto íntimo con éstos puede causar formas más leves de tos ferina en humanos.
- *B. holmesii* (en honor al microbiólogo *Barry Holmes*) causante de sepsis en pacientes inmunodeprimidos.

B. pertussis, *B. parapertussis* y *B. bronchiseptica* están relacionadas y tienen una homología de ADN de 72 a 94%. Se diferencian básicamente a nivel genético en la expresión de los genes de virulencia(25).

Son microorganismos con necesidades nutricionales sencillas, pero su desarrollo *in vitro* requiere medios enriquecidos de cultivo. Se puede usar el medio de Bordet-Gengou (agar papa-sangre-glicerol) o el medio Regan Lowe (carbón vegetal con sangre equina). Las placas se incuban a 35-37°C en un medio aeróbico húmedo durante 3 a 7 días(25).

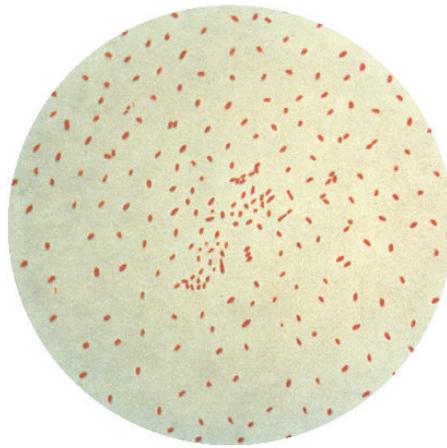


Figura 1. Microfotografía de *Bordetella pertussis*
(ID#:2121. Public Health Image Library CDC)

B. pertussis tiene afinidad por la mucosa del tracto respiratorio humano y produce múltiples factores de virulencia, productos antigénicos, biológicamente activos, responsables del cuadro clínico y de la respuesta inmune posterior que caracteriza a la infección. Estos productos pueden ser adhesinas, que facilitan la adherencia del microorganismo a las células del epitelio ciliar, o toxinas que inhiben o dañan mecanismos de defensa del huésped y generan las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Entre las adhesinas identificadas se encuentran la pertactina (PRN), la hemaglutinina filamentosa (HAF) y fimbrias (FIM). Las toxinas más importantes conocidas son la toxina pertúsica (TP), la toxina adenil ciclasa / hemolisina (TAC), la toxina dermonecrótica (TD), la citotoxina traqueal (CTT) y los lipopolisacáridos (LPS)(3).

La HAF, la PRN y la FIM facilitan la adherencia de los microorganismos a las células del epitelio ciliar del tracto respiratorio. La PRN y la HAF contienen una secuencia Arg-Gly-Asp que facilita la unión a integrinas glucoproteicas sulfatadas de estas células. También se unen a receptores de la superficie de los macrófagos (CR3) que desencadenan la captación fagocítica de las bacterias pero sin que se desencadene su oxidación, lo cual permite su supervivencia y replicación intracelular. Esto protege a *B. pertussis* frente a la acción de los anticuerpos humorales.

Las adhesinas estimulan la inmunidad humoral *in vivo* y se han incorporado a las vacunas acelulares. La PRN induce anticuerpos opsónicos que son cruciales en la fagocitosis de *B. pertussis*(26). La HAF induce anticuerpos que confieren inmunidad a corto plazo, mientras que la FIM induce anticuerpos de alta eficacia protectora(24).

La TP es la principal toxina del microorganismo. Es una proteína extracelular con actividad enzimática responsable de diferentes efectos a nivel biológico, además de facilitar la adhesión al epitelio del tracto respiratorio. Provoca linfocitosis, aumenta la susceptibilidad a la histamina, inhibe la función de fagocitos y leucocitos y altera la secreción de insulina. Todo ello se manifiesta con un aumento de las secreciones respiratorias y la producción de mucosidad característica de la fase paroxística de la tos ferina; induce la fabricación de anticuerpos IgE, responsables de la inmunidad prolongada frente a la enfermedad(3,24).

La TAC inhibe la quimiotaxis, la fagocitosis y la destrucción mediada por los leucocitos, por lo que puede ser importante para la bacteria durante la etapa inicial de la enfermedad. Induce la producción de altos títulos de anticuerpos que pueden persistir hasta la edad adulta. Estos anticuerpos se producen también con la vacunación, pero en menor cantidad.

La TD es una toxina termolábil citoplasmática que causa vasoconstricción a dosis bajas y necrosis isquémica local en ratones. Es probable que la toxina sea la que produce destrucción localizada del tejido del tracto respiratorio en humanos.

La CTT es un derivado de peptidoglucano que tiene una afinidad específica por las células epiteliales ciliadas. A bajas dosis produce una inhibición de los movimientos ciliares, y a concentraciones altas produce una extrusión de las células ciliares. Además impide la regeneración de las células dañadas. Este proceso altera los mecanismos de aclaramiento y limpieza del tracto respiratorio dando lugar a la tos característica de la tos ferina. También estimula la segregación de citoquinas proinflamatorias (interleucina-1), la cual produce fiebre.

Los LPS pueden activar la vía alternativa del complemento y estimular la liberación de citosinas, pero no hay evidencias de que estimule la producción de anticuerpos. Son una causa importante de las reacciones adversas a la vacuna de células enteras contra la tos ferina en niños(3).

A pesar de que se han identificado y estudiado diferentes factores de virulencia de *B. pertussis*, los mecanismos por los que se produce la infección siguen siendo hipotéticos, basados en modelos *in vitro* con uso de bacterias mutadas en modelos de roedores. Los estudios más recientes muestran avances en modelos con primates (crías de babuinos) en los que la infección con *B. pertussis* presenta una clínica similar a la de los humanos(27).

B. pertussis tiene capacidad para adaptarse y mutar genéticamente. El genoma de las cepas que circulan actualmente difiere del de las cepas de la era prevacunal. Se han detectado variaciones moderadas en los alelos de los factores de virulencia de TP, PRN y FIM (ptxP3, prn2 y fim3B). Estos cambios parece que no han disminuido la efectividad de la vacuna de células enteras frente a cepas menos sensibles a la vacuna, pero sí la de las vacunas acelulares(28). Otro cambio genómico detectado ha sido el de cepas que carecen de la expresión de PRN (29). Estas cepas se han identificado en diferentes países donde se utiliza la vacuna acelular (Finlandia, Francia, Italia, Japón, EE.UU.), con prevalencias que han aumentado progresivamente en la última década y que oscilan entre el 2,6% y el 55%. Estas cepas muestran una mejor capacidad de réplica en roedores y humanos vacunados con DTPa (ventaja selectiva) y su citotoxicidad sigue siendo alta, sin diferencias en el curso clínico y la severidad causados por cepas que expresan PRN(30).

7.3. Fisiopatología

El hombre es el único reservorio conocido de *B. pertussis*. El estado de portador es poco frecuente y transitorio, por lo que probablemente tiene poca importancia en el mantenimiento del microorganismo en la comunidad. No hay vectores. *B. pertussis* sobrevive sólo durante períodos breves fuera del huésped(3,25).

El mecanismo de transmisión es de persona a persona por vía respiratoria. La infección se inicia en personas susceptibles con la inhalación de gotas o aerosoles infecciosos de secreciones del tracto respiratorio, generados al toser, estornudar o hablar, de individuos con infección en etapa inicial (fase catarral). En esta etapa la tos ferina es muy contagiosa con un número básico de reproducción, R_0 de 12 a 17, parecido al del sarampión y una tasa de ataque secundaria superior al 90% entre los contactos familiares no inmunizados(31). Los pacientes infectados que no han recibido tratamiento antibiótico pueden transmitirla hasta 22,8 días después de iniciada la fase de ataques de tos(32).

La infección se desarrolla en 4 etapas mediadas cada una de ellas por productos antigénicos específicos: adhesión, evasión de mecanismos de defensa del huésped, daño tisular local y manifestaciones sistémicas(33,34).

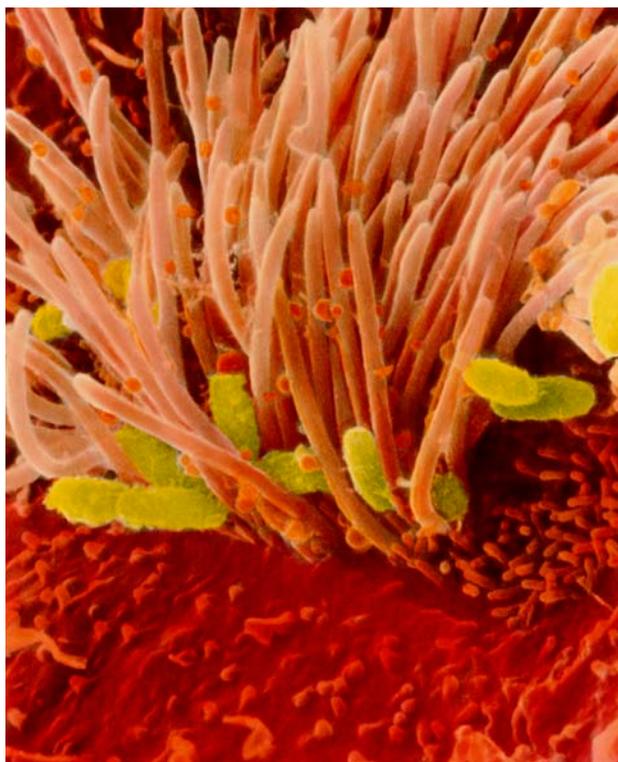


Figura 2. Adhesión de *B. pertussis* a las células ciliadas del tracto respiratorio (<http://news.sciencemag.org/biology/2013/08/pertussis-paradox>)

B. pertussis se adhiere y multiplica rápidamente en las células epiteliales ciliadas del tracto respiratorio superior del huésped mediante la participación de diferentes adhesinas (HAF, PRN y FIM, entre otras) (Figura 2). La HAF y PRN son las adhesinas más importantes, pero se ha visto que en su ausencia otras adhesinas pueden llevar a cabo la fijación de la bacteria(34). Posteriormente se inicia la producción de toxinas y la proliferación hacia el tracto respiratorio medio y bajo. La TP y la TAC son las responsables principales de evadir los mecanismos de defensa del huésped. La TAC inhibe la acción de los neutrófilos y la fagocitosis. La TP, además de facilitar la adhesión al epitelio del tracto respiratorio, altera sus funciones defensivas al impedir que neutrófilos, linfocitos y macrófagos actúen en la zona de infección. La CTT paraliza el movimiento de los cilios de las células del epitelio respiratorio, provoca inflamación y descamación epitelial, además de impedir la regeneración de las células dañadas. Este proceso altera los mecanismos de aclaramiento y limpieza del tracto respiratorio, y es una de las causas de la tos característica de la tos ferina(34).

Hay invasión local de tejido, con persistencia de bacterias a nivel intracelular, pero no se produce diseminación sistémica(27).

7.4. *Manifestaciones clínicas*

La presentación clínica de la infección por *B. pertussis* varía según la edad del paciente, su estado inmune y otras condiciones. Los niños y las personas no inmunizadas previamente presentan con más frecuencia los síntomas clínicos clásicos (33).

La presentación clásica se caracteriza por tres fases después de un período de incubación de 7 a 10 días. La primera fase (fase catarral), se caracteriza por manifestaciones clínicas similares a un catarro común, con rinorrea serosa, estornudos, tos ocasional, malestar general y febrícula. En esta fase los individuos infectados son altamente contagiosos. La tos gradualmente se vuelve más intensa y tras 1-2 semanas aparece la fase paroxística. Se caracteriza por episodios repetidos y frecuentes de tos que finalizan con un estridor inspiratorio. Durante estos ataques, el paciente se puede poner cianótico y acabar con vómitos y un estado de agotamiento. Entre los ataques los pacientes no parecen estar enfermos. Los ataques son más frecuentes por la noche, con una media de 15 episodios al día, aunque pueden llegar hasta 40 ó 50. Durante 1 ó 2 semanas los ataques aumentan en frecuencia, se mantienen durante 2 ó 3 semanas y decrecen gradualmente. La fase paroxística dura de 1 a 6 semanas, aunque puede persistir hasta 10 semanas. En la fase de convalecencia, disminuyen los ataques y su intensidad. Esta fase tiene una duración variable de entre 3 y 10 semanas(33).

Los adolescentes y adultos protegidos parcialmente mediante la vacunación pueden reinfectarse con *B. pertussis* pero las manifestaciones clínicas son atípicas y más leves que en los afectados de edades infantiles. Algunos de estos casos pueden permanecer asintomáticos, o presentar un cuadro que va desde un catarro suave a un cuadro con tos persistente, de más de 7 días de duración (una media de 36-48 días), pero sin vómitos o estridor inspiratorio. Esta presentación atípica hace que muchos casos no se diagnostiquen. Se estima que entre un 12% y un 32% de los casos de adultos con tos de más de una semana de duración se deben a tos ferina(35).

A pesar de que la enfermedad puede manifestarse de forma leve en adultos, los infectados pueden transmitir la infección a otras personas susceptibles incluyendo a los no inmunizados y a los de inmunización incompleta. Por ello los adultos suelen ser a menudo la fuente de infección de los niños. Un estudio de contactos de casos de tos ferina en niños menores de 16 años mostró una prevalencia de contactos positivos del 33,2%. En los casos de niños menores de 6 meses de edad, el riesgo de tener un contacto positivo fue 3 veces superior al de los niños mayores(36). En una revisión sistemática(37) sobre la fuente de infección en niños menores de 6 meses con

tos ferina se estimó que fueron los familiares entre un 74-96% de los casos en los que se identificó la fuente. Las madres fueron la fuente de infección en un 39% de los casos, los padres en el 16%, los hermanos entre un 16-43% y los abuelos en el 5% de los casos.

Los lactantes en la fase catarral presentan un cuadro similar al de otras infecciones respiratorias, lo que a menudo retrasa el diagnóstico. En la fase paroxística presentan tos, aunque el estridor puede estar ausente, jadeo, náuseas, vómitos, apnea y cianosis. El distres respiratorio, la apnea y la cianosis son más característicos que la tos. En la analítica se observa un aumento de linfocitos. La gravedad de la infección y la letalidad se correlacionan con un aumento de leucocitos, que puede oscilar entre 30.000 y más de 100.000 leucocitos/ml (reacción leucemoide)(34).

Las complicaciones menos graves son la anorexia y la deshidratación, debidas a los vómitos y a la disminución de la ingesta. Los efectos del aumento de presión intrapulmonar durante los ataques de tos pueden provocar incontinencia, neumotórax, epistaxis, hematomas subdurales, hemorragias subconjuntivales, fracturas de costillas, hernias y prolapsos rectales(38). Las sobreinfecciones bacterianas y víricas pueden agravar el curso clínico y se pueden presentar en forma de sinusitis, otitis media y neumonía. La más frecuente es la neumonía bacteriana secundaria, que afecta en mayor proporción a niños menores de 6 meses de edad. El virus respiratorio sincitial causa coinfección en más del 33% de niños hospitalizados por tos ferina. La neumonía puede progresar rápidamente y la hipertensión pulmonar puede provocar un fallo cardíaco derecho o arritmias cardíacas graves(39). Las complicaciones neurológicas, como convulsiones y encefalopatía, son raras y suceden en el 0,5-1% de todos los casos; pueden ser el resultado de la acción directa de las toxinas o provocadas por hipoxia, hemorragias u oclusiones vasculares secundarias a los ataques paroxísticos de tos. La complicación más grave, la tos ferina maligna, se caracteriza por un rápido progreso a fallo respiratorio, leucocitosis severa, manifestaciones neurológicas y finalmente hipertensión pulmonar que lleva a la muerte del paciente en un elevado porcentaje de casos a pesar de aplicar medidas terapéuticas intensivas(40).

7.5. Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la clínica y en pruebas de laboratorio (cultivo, reacción en cadena de polimerasa (PCR) y serología). La definición de caso de tos ferina con fines de vigilancia epidemiológica es similar según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Centers for Diseases Control and Prevention (CDC).

La OMS define caso clínico como el individuo que presenta tos de al menos 2 semanas de duración y al menos uno de los siguientes síntomas: tos paroxística, estridor inspiratorio, vómito tras la tos sin otra causa aparente; y como caso confirmado al individuo que cumpla con la definición de caso clínico en combinación con al menos uno de los siguientes resultados de laboratorio: aislamiento de *B. pertussis* en un cultivo, detección de secuencia genómica por PCR, o dos serologías positivas(41).

La definición de los CDC de caso confirmado es similar pero no incluye la serología como prueba diagnóstica y considera el contacto con un caso confirmado de tos ferina mediante cultivo(42). En la revisión de las definiciones realizadas en 2014, se incluyó en los criterios clínicos para niños menores de 1 año la apnea (con y sin cianosis). Las definiciones de caso probable en menores de 1 año incluían tos aguda de cualquier duración, uno o más criterios de caso clínico, y resultado positivo de la prueba PCR o contacto con un caso confirmado(43).

La muestra para pruebas de laboratorio debe obtenerse de la parte alta del tracto respiratorio, de la nasofaringe, zona con epitelio ciliado (no de la garganta o la zona anterior de la nariz), mediante frotis o mediante aspirado nasofaríngeo. El frotis para cultivo y PCR debe hacerse con un escobillón de Dacron, ya que los de algodón o rayón por su contenido en ácidos grasos, destruyen el microorganismo y los de alginato de calcio impiden la realización de análisis por PCR. La técnica de obtención de muestra mediante aspirado nasofaríngeo es similar pero requiere de personal entrenado(42). La muestra para cultivo debe ser procesada en 4-6 horas y para PCR hasta 48 horas desde su recogida(34).

El aislamiento de *B. pertussis* mediante cultivo se considera el “gold standard” para el diagnóstico de la tos ferina. Tiene una alta especificidad (100%) y una baja sensibilidad (50% a 70%). La sensibilidad está determinada por diferentes factores relacionados con la recogida y transporte de la muestra, tiempo que tarde en cultivarse desde la recogida, fase y duración de la enfermedad, edad y estado inmunitario del paciente y si se ha administrado tratamiento antibiótico previo. La sensibilidad del cultivo es menor en adultos que en niños, y en personas con vacunación completa(44).

La PCR es el test más utilizado para el diagnóstico de la tos ferina. Tiene una alta sensibilidad (70-99%) y especificidad (88% a 94%)(44,45), pero necesita ser optimizado y estandarizado, ya que su sensibilidad depende del proceso de recogida de muestra y del procesamiento en el laboratorio(46,47). La PCR es un procedimiento rápido que permite detectar *B. pertussis* en

pacientes que presentan la infección de forma atípica, vacunados, en etapas más avanzadas de la enfermedad que el cultivo (hasta 4 semanas desde el inicio) y que hayan recibido tratamiento antibiótico(44).

La variante de PCR cuantitativa en tiempo real combina la tecnología de la PCR con la fluorescencia en el mismo procedimiento, con menor manipulación. Es una prueba más rápida capaz de detectar cantidades muy pequeñas de ácido nucleico, lo que aumenta su sensibilidad, pero al igual que el método de PCR tradicional necesita optimizarse y estandarizarse(44).

El momento de la recogida de muestra es muy importante. Si la muestra se recoge al inicio de la infección (hasta 3 semanas del inicio de la tos) el cultivo y la PCR presentan mayor especificidad. Pero con el avance de la enfermedad en el tiempo, la utilidad del cultivo y el PCR disminuyen. Con frecuencia los pacientes adultos acuden a la consulta médica en etapa tardía de la infección, cuando estas pruebas resultan falsamente negativas. La serología es más útil en el diagnóstico en las etapas finales (después de 3 semanas de inicio de la tos) (Figura 3).

La serología con técnica tipo ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) permite medir el título de anticuerpos específicos IgG frente a antígenos purificados de TP y HAF, aunque también se utilizan otros como PRN, FIM y TAC, con menor frecuencia. Sólo los anticuerpos anti-TP son específicos de *B. pertussis* mientras que el resto son menos específicos por presentar reactividad cruzada con antígenos de otros microorganismos(34,48).

El diagnóstico por serología presenta algunos inconvenientes: los pacientes que se hayan vacunado en los 12-18 meses anteriores deben quedar excluidos de la realización de esta determinación, ya que no se distingue entre la respuesta inmune a la infección y a la vacuna, y da resultados falsamente positivos. En la mayoría de adolescentes y adultos los anticuerpos IgG anti-TP son detectables debido a la continua circulación de *B. pertussis* en la población. Por otro lado, en menores de un año no es adecuado su uso por la limitada capacidad de respuesta inmunológica que puede existir(44,48).

Se han evaluado la sensibilidad y especificidad de diferentes kits y los resultados fueron muy variables(49). Los test que mejores resultados obtuvieron son los que utilizan IgG anti-PT(48).

No existe acuerdo sobre el valor de corte para determinar el resultado positivo de la serología. El laboratorio de referencia de la Unión Europea sugiere un valor de entre 65 y 125 UI/mL. Este

valor de corte presenta una sensibilidad de 70% a 80% y una especificidad de 95% a 99%(48).

La OMS, en colaboración con comités de expertos y grupos de referencia, lidera un proyecto internacional para establecer referencias para el diagnóstico serológico de la tos ferina (First International Standard for pertussis antiserum [human]) (50). A nivel europeo el proyecto European Sero-Epidemiology Network (ESEN) tiene como objetivo coordinar y armonizar la vigilancia serológica de varias infecciones en Europa, entre ellas la tos ferina. El proyecto ESEN se ha centrado en los test de IgG anti-PT por su alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico serológico(51).

La elección del método diagnóstico depende de la edad del paciente, su estado inmunológico y de la fase de la enfermedad en que se encuentre: la PCR y/o el cultivo debería realizarse en neonatos, niños, adolescentes y adultos con tos de menos de 2 semanas de duración (fase catarral); la PCR y el título de IgG anti-TP debería realizarse en adolescentes y adultos con tos de más de 2 semanas de duración; y la determinación de IgG anti-TP debería ser suficiente si la tos dura más de 2-3 semanas(44).

En situación de brote, deberían realizarse PCR y cultivo de muestras nasofaríngeas y determinación de IgG-anti-TP de muestras sanguíneas(48).

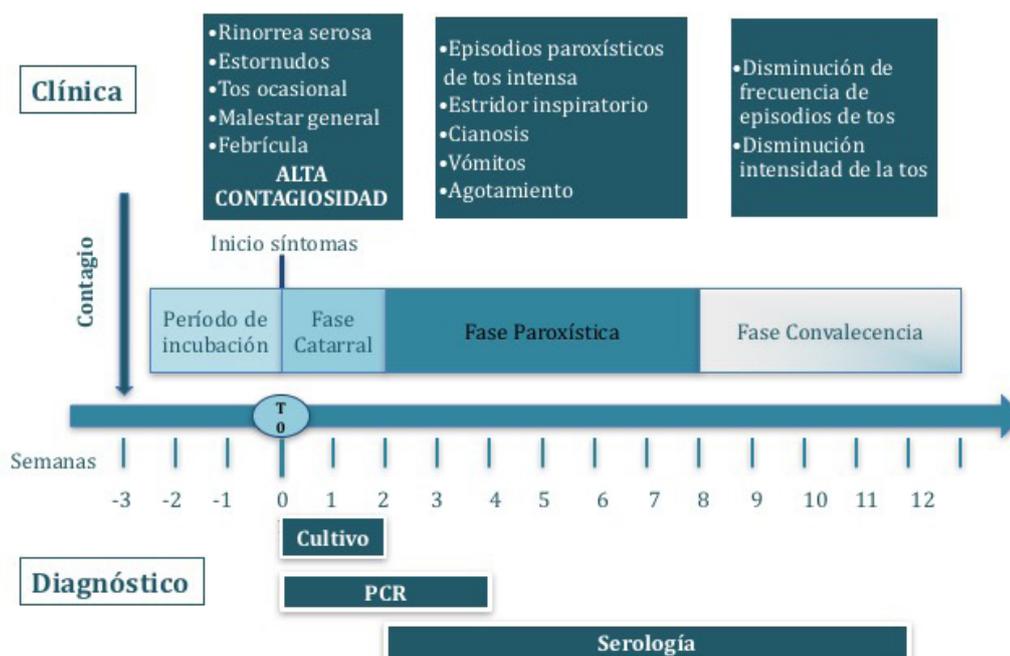


Figura 3. Progresión de las fases clínicas de la tos ferina y momento óptimo de realización de las pruebas diagnósticas. Modificado de CDC 2013.

7.6. *Tratamiento*

El tratamiento antibiótico, administrado en las etapas iniciales de la infección, elimina *B. pertussis* de las secreciones limitando la gravedad y duración de los síntomas. El efecto del tratamiento en el enfermo se reduce si se inicia a partir de los 14-21 días del comienzo de la tos (fase catarral), siendo útil en este caso para disminuir su contagiosidad(52). Si la sospecha clínica de tos ferina es alta se debería iniciar el tratamiento antibiótico al mismo tiempo que se realizan las pruebas diagnósticas. Los macrólidos son el tratamiento de elección: azitromicina, claritromicina y eritromicina(53). Se ha estimado que la resistencia de *B. pertussis* a los macrólidos es inferior al 1%(54). A pesar de ser poco frecuente se requiere mantener la vigilancia para detectar la aparición de cadenas resistentes, aunque el uso cada vez más generalizado de la PCR para el diagnóstico de la tos ferina lo dificulta(55).

Se recomienda profilaxis antibiótica en los contactos de un caso de tos ferina (cualquier persona que haya estado expuesta cara a cara a menos de 3-4 pies o confinada en el mismo espacio durante 1 hora o más, o con contacto directo con las secreciones de un paciente con síntomas), especialmente en el caso de niños menores de 12 meses y sus convivientes, mujeres en el tercer trimestre de embarazo y todas aquellas personas con enfermedades de base que puedan desarrollar una tos ferina grave(52).

7.7. *Vacunas y estrategias vacunales*

La vacunación es la principal estrategia preventiva para el control de la tos ferina, ya que protege frente a la enfermedad aunque no reduce la circulación de *B. pertussis*(56).

7.7.1. *Composición de las vacunas*

Se trata de una vacuna inactivada, con diferentes tipos de presentación según el tipo de antígenos inmunizantes que contenga: a) las vacunas de células enteras se basan en cultivos estandarizados de cepas seleccionadas de *B. pertussis* que se inactivan por calentamiento y con formol; b) las vacunas acelulares contienen uno o más de los antígenos purificados y separados de TP, HAF, PRN y FIM tipo 2 y tipo 3. Se considera que el antígeno fundamental frente a la tos ferina es TP por ser específico de *B. pertussis*.

Las vacunas acelulares según la cantidad de antígeno frente a tos ferina pueden ser de carga antigénica estándar (Pa), que se utilizan en la primovacuna o de carga antigénica baja (pa), utilizadas en la vacunación de recuerdo, en adolescentes y adultos (Tabla 1).

Tabla 1. Tipos de vacunas frente a la tos ferina comercializadas y su composición antigénica

VACUNA	COMPOSICIÓN ANTÍGENOS
DTPc	difteria-tétanos-tos ferina de célula completa
DTPa	difteria-tétanos-tos ferina acelular
DTPa-Hib	difteria-tétanos-tos ferina acelular- <i>Haemophilus influenzae</i> b
DTPa-Hib-Polio	difteria-tétanos-tos ferina acelular- <i>Haemophilus influenzae</i> b-poliomielitis
DTPa-Hib-Polio-HB	difteria-tétanos-tos ferina- <i>Haemophilus influenzae</i> b- poliomieltis-hepatitis B
dTpa	difteria (baja carga)-tétanos-tos ferina acelular (baja carga)

En España desde 1998 la vacuna que se administra es acelular (Pa) y según la marca comercial contiene de 1 a 5 antígenos frente a *B. pertussis* (Tabla 2).

Los agentes inmunizantes en las vacunas de células completas y acelulares se presentan en una solución salina con agentes estabilizantes y sales de aluminio como adyuvante, potenciador de la respuesta inmune (57).

7.7.2. Administración y mecanismo de actuación

La dosis estándar de vacuna es de 0,5 ml y se presenta en monodosis en jeringa precargada.

El mecanismo de actuación de las vacunas frente a la tos ferina no se conoce totalmente, y aunque sus componentes estimulan la generación de anticuerpos protectores no existe ningún parámetro que indique el nivel de protección adecuado. Los expertos consideran que niveles elevados de TP y PRN se correlacionan con niveles de protección (58,59). En estudios recientes con modelos animales (primates) se observó que la infección natural y la vacuna de células enteras inducen respuesta inmune de células Th1 y Th17, mientras que las vacunas acelulares inducen solo respuesta de células Th2. Parece que la inmunidad que confieren las células Th1 y Th17 se relaciona con la capacidad de eliminar *B. pertussis* de la mucosa del tracto respiratorio, por lo que las vacunas acelulares tendrían una capacidad más reducida para prevenir la infección y la transmisión que la infección natural o la vacunación con DTPc (56,60).

7.7.3. Efectividad de las vacunas frente a la tos ferina

La vacuna DTPc tras su amplia utilización durante décadas mostró una efectividad del 89% al 96% para prevenir la tos ferina en niños(34). Las reacciones sistémicas y locales asociadas a la vacuna de células completas llevaron a la introducción de vacunas DTPa entre los años 70-90 en la mayoría de países de nuestro entorno. Parece ser que la eficacia de la vacuna varía según el número de antígenos que contiene, siendo mayor cuantos más antígenos incluye. La eficacia de la DTPa de 3 componentes o más oscila entre el 84-85% para prevenir la tos ferina típica y entre el 71-78% para la tos ferina leve; mientras que la eficacia de las vacunas acelulares con uno o dos componentes antigénicos oscila entre un 59-75% para la tos ferina típica y del 41 al 58% frente a la forma leve. Las vacunas acelulares presentan menos efectos adversos que las completas, tanto en la primovacunación como en las dosis de recuerdo(61).

La inmunidad que confiere tanto la vacunación como el padecer la infección no es permanente y disminuye con el tiempo. Se estima que la protección tras padecer la infección dura entre 4 y 20 años, mientras que la inducida por la vacunación desaparece tras 4 a 12 años desde la última dosis recibida(62). La pérdida de protección con el tiempo justifica que se tengan que administrar dosis de recuerdo en adolescentes y adultos.

La protección de la vacuna dTpa que se administra como dosis de recuerdo en niños a partir de 4 años, adolescentes y adultos es similar a la inducida por la vacuna DTPa(63). La eficacia de una dosis administrada en adultos se estimó en el 92% (IC 95%: 32-99%)(64).

Tabla 2. Composición e indicación de las vacunas comercializadas en España.

Nombre comercial (Fabricante) Tipo de vacuna	Antígenos de tos ferina	Otros antígenos	Indicación según ficha técnica
Vacunas con carga alta de componente tos ferina (Pa)			
VACUNAS HEXAVALENTE			
Infanrix Hexa® (GSK) DTPa+IPV+Hib*Hep B	-TP (25 µg) -HFA (25 µg) -PRN (8 µg)	-Toxoide tetánico -Toxoide diftérico -Polisacárido capsular de Hib -Virus polio inactivado - HBsAg	Primovacunación en niños (2,4,6 meses)
Hexion® (Sanofi) DTPa+IPV+Hib*Hep B	-TP (25 µg) -HFA (25 µg)	-Toxoide tetánico -Toxoide diftérico -Polisacárido capsular de Hib -Virus polio inactivado - HBsAg	Primovacunación en niños (2,4,6 meses)
VACUNAS PENTAVALENTES			
Infanrix-IPV_Hib→ (GSK) DTPa+IPV+Hib	-TP (25 µg) -HFA (25 µg) -PRN (8 µg)	-Toxoide tetánico -Toxoide diftérico -Polisacárido capsular de Hib -Virus polio inactivado	Primovacunación en niños (2,4,6 meses) y dosis de recuerdo (18 meses)
Pentavac® (SP-MSD) DTPa+VPI+Hib	-TP (25 µg) -HFA (25 µg)	-Toxoide tetánico -Toxoide diftérico -Polisacárido capsular de Hib -Virus polio inactivado	Primovacunación en niños (2,4,6 meses) y dosis de recuerdo (18 meses)
VACUNAS TRIVALENTES			
Infanrix® (GSK) DTPa	-TP (25 µg) -HFA (25 µg) -PRN (8 µg)	-Toxoide tetánico -Toxoide diftérico	Primovacunación en niños (2,4,6 meses) y vacunación de recuerdo (18 meses, 4-6 años)
Vacunas con baja carga de componente tos ferina (pa)			
VACUNAS TRIVALENTES			
Boostrix® (GSK) (dTpa)	-TP (8 µg) -HFA (8 µg) -PRN (2,5 µg)	-Toxoide tetánico -Toxoide diftérico	Dosis de recuerdo a partir de 4 años de edad, adolescentes, adultos, embarazadas, personal sanitario
Triaxis® (SP-MSD) (dTpa)	-TP (2,5 µg) -HFA (5 µg) -PRN (3 µg) -FIM2, FIM3 (5 µg)	-Toxoide tetánico -Toxoide diftérico	Dosis de recuerdo a partir de 4 años de edad, adolescentes, adultos, embarazadas, personal sanitario

7.7.4. Calendarios vacunales

Los calendarios de vacunación frente a tos ferina difieren entre países. En la mayoría de ellos se utilizan las formulaciones acelulares de vacuna, aunque la DTPc se continua utilizando en países de África, América del Sur, Europa del Este, Sudeste asiático y Oceanía (puede consultarse en la página web de la OMS)(65).

En EE.UU.(66) y Canadá(67) la pauta de vacunación en edad infantil incluye 5 dosis de DTPa y en la adolescencia y edad adulta dosis de recuerdo con dTpa.

En la tabla 3 se muestran las pautas de vacunación en Europa. En la mayoría de países se utiliza DTPa en la primovacunación con pautas de 3 ó 2 dosis.

La protección que proporcionan las pautas de primovacunación con dos y tres dosis es comparable, pero hay aspectos relacionados que pueden tener un gran impacto en la morbilidad de niños, como el momento de administración de la primera dosis, el intervalo de tiempo entre dosis y la administración de la primera dosis de recuerdo. Iniciar la vacunación a los 3 meses de vida y no antes puede ser un riesgo para prematuros y lactantes porque amplía el tiempo de susceptibilidad y hay evidencias de que una sola dosis de vacuna aporta cierta protección(68). El momento de la administración de la primera dosis justo el día que toca (vacunación “en tiempo”) se asocia con una reducción del riesgo de infección. Así, en Holanda se estimó que se evitarían entre un 13 y un 22% de los casos en menores de un año de edad(69).

El intervalo de tiempo de dos meses entre dosis parece ser el más adecuado, por presentar menos interferencias en la respuesta inmunológica a los diferentes antígenos que se administran(70).

La administración de la primera dosis de recuerdo en los dos primeros años de vida resulta esencial porque la inmunidad adquirida con la primovacunación se pierde. En Australia en 2003 se dejó de administrar y como efecto hubo un aumento de notificación de casos sin precedentes en niños de 3-4 años (71). Sin embargo el momento de administración parece no ser determinante, como lo demuestra el que los calendarios de vacunación europeos varíen entre los 10 y 24 meses sin que haya diferencias en la protección(69).

Tabla 3. Pautas de vacunación frente a tos ferina en Europa (Información disponible en: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>. Última actualización: julio 2015)

País	Primovacunación (< 6 meses)	Recuerdo 1º (10-24mes)	Recuerdo 2º (3-8 años)	Recuerdo 3º (10-18 años)	Adultos >18 años
Alemania	DTPa 3 dosis (2,3,4)	DTPa 11-14	dTpa (5-6)	dTpa (9-17)	dTpa: 1 dosis
Austria	DTPa 2 dosis (3,5)	DTPa (12)	DTPa (7-9)	DTPa (13)	dTap
Bélgica	DTPa 3 dosis (2,3,4)	DTPa (15)	DTPa (5-7)	dTpa (14-16)	dTpa cooconing
Bulgaria	DTPa 3 dosis (2,3,4)	DTPa (16)	DTPa (6)	No	No
Chipre	DTPa 3 dosis (2,4,6)	DTPa (15-18)	DTPa (4-6)	No	No
Croacia	DTPa 3 dosis (2,4,6)	DTPa (12-23)	DTPa (3)	No	No
Dinamarca	DTPa 3 dosis (3,5)	DTPa (12)	DTPa (5)	No	No
Eslovaquia	DTPa 2 dosis (2-3, 4-5)	DTPa (10-11)	DTPa (5)	DTPa (12)	No
Eslovenia	DTPa 3 dosis (3, 4-5, 6)	DTPa (12-24)	DTPa (8)	No	No
España	DTPa 3 dosis (2,4,6)	DTPa (18)	dTpa (6)	No	dTpa embarazo en algunas CC.AA.
Estonia	DTPa 3 dosis (3, 4-5, 6)	DTpa (24)	DTPa (6-7)	dTpa (15-16)	No
Finlandia	DTPa 2 dosis (3,5)	DTPa (12)	DTPa (4)	dTap (14-15)	No
Francia	DTPa 2 dosis (2,4)	DTPa (11)	DTPa (6)	dTap (11-13)	dTap (25)
Grecia	DTPa 3 dosis (2,4,6)	DTPa (15-18)	DTPa (4-6)	dTap (11-18)	dTpa-IPV
Holanda	DTPa 3 dosis (2,3,4)	DTPa (11)	DTPa (4)	No	No
Hungría	DTPa 3 dosis (2,3,4)	DTPa (18)	DTPa (6)	DTPa (11)	No
Irlanda	DTPa 3 dosis (2,4,6)	No	DTPa (4-5)	dTpa (11-14)	dTpa embarazo
Islandia	DTPa 2 dosis (3,5)	DTPa (12)	DTPa (4)	DTPa (14)	No
Italia	DTPa 2 dosis (3, 5-6)	DTPa (11-13)	DTPa (5-6)	dTpa (11-18)	No
Letonia	DTPa 3 dosis (2,4,6)	DTPa (12-15)	DTPa (7)	No	No
Liechtenstein	DTPa 3 dosis (2,4,6)	DTPa (15-23)	DTPa (4-7)	dTpa (11-15)	dTpa (25-29, 45, 65)
Lituania	DTPa 3 dosis (2,4,6)	DTPa (18)	DTPa (6-7)	No	No
Luxemburgo	DTPa 3 dosis (2,3,4)	DTPa (13)	DTPa (5-6)	DTPa (15-16)	No
Malta	DTPa 3 dosis (2,3,4)	DTPa (18)	No	No	No
Noruega	DTPa 2 dosis (3,5)	DTPa (12)	DTPa (7)	DTPa (15)	No
Polonia	DTPc 3 dosis (2, 3-4, 5-6)	DTPc (16-18)	DTPa (6)	No	No
Portugal	DTPa 3 dosis (2,4,6)	DTPa (18)	DTPa (5-6)	No	No
Reino Unido	DTPa 3 dosis (2,3,4)	No	DTPa (3)	No	dTpa (15-45) embarazo
Rep. Checa	DTPa 3 dosis (2,3,4)	DTPa (10)	DTPa (5-6)	DTPa (10-11)	dTpa (25)
Rumania	DTPa 3 dosis (2,4,6)	DTPa (11,12)	DTPa (4) DTPa-IV (6)	No	No
Suecia	DTPa 2 dosis (3,5)	DTPa (12)	DTPa (5-6)	dTpa (14-16)	No

En España la pauta de vacunación infantil vigente aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud hasta 2015 recomendaba la vacunación infantil con la vacuna DTPa con una serie primaria de 3 dosis a los 2,4 y 6 meses de edad y una dosis de refuerzo a los 18 meses. Se recomendaba una segunda dosis de vacuna dTpa de recuerdo a los 6 años(72). En enero de 2017 se incorporará un nuevo calendario en España(73) que establece una serie primaria de dos dosis de DTPa a los 2 y 4 meses y dos dosis de refuerzo a los 11 meses y a los 6 años. En Cataluña y algunas CC.AA. se ha introducido el nuevo calendario vacunal en julio de 2016.

La pauta de vacunación de los adolescentes varía entre las CC.AA., así en las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla se administra una sexta dosis de dTpa entre los 14 y 16 años desde el 2005 y en Madrid desde el 2011(74).

7.7.5. Coberturas de vacunación

La cobertura de vacunación es uno de los indicadores utilizados para evaluar y monitorizar los programas de vacunación. Se estima que en el caso de la tos ferina una cobertura vacunal entre el 92 y el 95% mantendría la inmunidad de grupo(75).

La OMS y UNICEF (United Nations Children's Fund) recogen información anualmente a nivel internacional sobre inmunización mediante la *Joint Reporting Form on Immunization*, con el objetivo de elaborar indicadores para monitorizar y evaluar los programas de vacunación en cada estado y región(76). Las coberturas de vacunación frente a tos ferina de las 3 primeras dosis en niños menores de 1 año se mantienen superiores al 90% en la mayoría de países. En África y Sudeste asiático hay países con coberturas inferiores al 80% (Figura 4).

El European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) desde el año 2007 mantiene una red de información de 29 países europeos centrado en la cobertura de la vacunación frente a la gripe estacional, *Vaccine European New Integrated Collaboration Effort* (VENICE Project). A través de este proyecto el ECDC en 2011 inició el *European Vaccine Coverage Project* (EVACO) cuyo objetivo es obtener información estandarizada y fiable sobre coberturas de vacunación. En resultados de 2010-11 ningún país participante reportó información sobre la cobertura vacunal de población adulta frente a tos ferina(77).

En España la cobertura de la primovacunación se mantiene por encima del 95% desde hace más

de 15 años, mientras que la cobertura de la primera dosis de refuerzo osciló entre el 92,3% y el 95,8% entre 2001 y 2014. La cobertura de la dosis que se administra entre los 4 y 6 años de edad se mantuvo entre 81% y 93,8% desde 2005 al 2014(78).

En el País Vasco en 2009, se realizó un estudio de seroprevalencia, en una muestra representativa de población de 2 a 59 años. El porcentaje de personas con anticuerpos IgG frente a TP detectables (entre 36 y 125UI/ml) por grupos de edad aumenta hasta los 9 años, pero a partir de ésta disminuye de forma progresiva, siendo los adultos los que en menor proporción tienen protección (de 6 a 9 años del 43%, de 10 a 14 y de 15 a 19 años del 29%, de 20 a 24 años del 18%, de 25 a 29 años del 13% y en mayores de 30 años entre el 14-15%)(79).

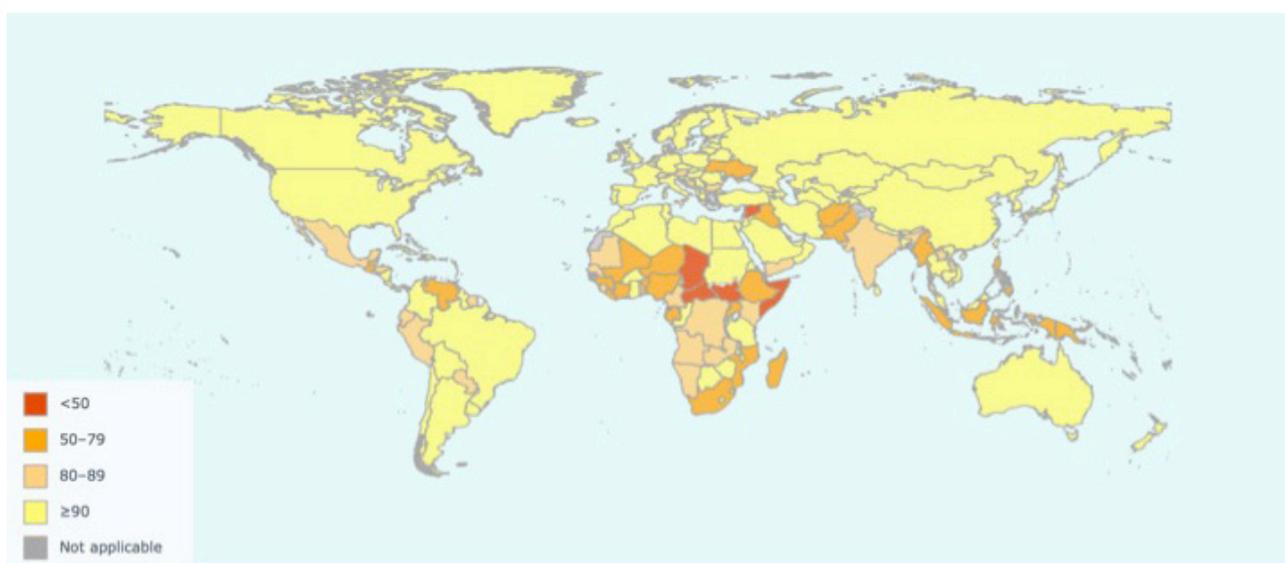


Figura 4. Cobertura de vacunación con DTP (3 primeras dosis) en menores de 1 año
(OMS http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/immunization/dpt3/atlas.html)

7.7.6. Seguridad de las vacunas

La incidencia de reacciones adversas inducidas por la vacuna, tanto de tipo local como sistémicas, ha disminuido con el uso generalizado de vacunas acelulares de tos ferina, respecto a la vacuna de células completas(80).

Las reacciones adversas más frecuentes con la vacuna DTPc son dolor, tumefacción y enrojecimiento en el lugar de inyección, fiebre y agitación, que suceden en 1 de cada 2-10 dosis administradas. El llanto prolongado y las convulsiones febriles se producen en menos de 1 de cada 100 dosis administradas y los episodios de hipotonía-hiporrespuesta son raros (menos de 1 de

1.000-2.000 dosis administradas)(80). La asociación entre la vacunación con DTPc y el riesgo de padecer reacciones adversas graves, como encefalopatía u otras enfermedades neurológicas es controvertida. Según una revisión reciente de los registros médicos de niños menores de 2 años de edad que alegaron presentar epilepsia o encefalopatía tras la vacunación al registro National Vaccine Injury Compensation Program (VICP), un número significativo podrían tener otras causas como el síndrome de Dravet(81,82).

Las vacunas acelulares son menos reactógenas y como reacción adversa más común producen síntomas locales menores (dolor, eritema y tumefacción en el lugar de inyección). Estas son más frecuentes conforme aumenta el número de dosis administradas. En niños menores de 7 años tras haber recibido dosis de recuerdo con DTPa se observó que entre un 2-6% presentaron inflamación extensa de la extremidad tras la administración de dosis de recuerdo con DTPa(80). Esta reacción se resolvió en todos los casos de forma espontánea y sin secuelas, por lo que no constituye una contraindicación para la administración de dosis posteriores(83).

En adolescentes y adultos la administración de una dosis de dTpa es bien tolerada, independientemente de las dosis previas de vacuna DTP o dT que haya recibido, y los síntomas menores que aparecen ceden de forma espontánea(84).

La indicación reciente de vacunación con dTpa en embarazadas en diferentes países ha mostrado que la vacuna es segura, tanto para la madre como para los neonatos de madres vacunadas(85)(86).

7.8. Epidemiología

La tos ferina es una infección endémica en muchos países que se presenta de forma cíclica, cada 4 años en poblaciones vacunadas y cada 2-3 años en las no vacunadas aproximadamente. Los casos pueden aparecer durante todo el año, aunque la mayoría se dan en verano y otoño(87).

Antes de que se dispusiera de vacunas, la tos ferina era una enfermedad infantil muy común en todo el mundo. La introducción a gran escala de la vacunación sistemática entre los años 50 y 60 en los países industrializados consiguió reducir en más de un 90% su incidencia y mortalidad. Por ejemplo, en EE.UU. en 1930 la mortalidad registrada fue de 3,4% comparada con el 0,2% en 1993(88). Por ello en 1974, la OMS incluyó la vacuna DTP en su programa de vacunaciones (WHO's Expanded Programme on Immunization)(89).

A pesar de las altas coberturas de vacunación conseguidas frente a la tos ferina, ésta sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial: se ha estimado que la infección por *B. pertussis* en 2008 causó 16 millones de casos, el 95% en países en desarrollo y que unos 195.000 niños murieron por esta causa. Para este mismo año, la OMS estimó que un 82% de los niños de todo el mundo recibieron las 3 dosis primeras de vacuna DTP y que con ello se evitaron aproximadamente unas 687.000 muertes(90).

La comparación entre países debe ser realizada con cautela debido a las diferencias que existen en los sistemas de vigilancia epidemiológica de la tos ferina. Hay sistemas en los que se incluyen casos declarados según criterios clínicos (sin confirmación de laboratorio) lo que puede llevar a una sobreestimación de casos, y otros en que solo se notifican los casos con pruebas diagnósticas de laboratorio confirmadas, lo que puede infraestimar la incidencia real de tos ferina. Otros factores que afectan a las estimaciones son el nivel de alerta en la declaración de los casos por parte de los profesionales sanitarios y el acceso a pruebas diagnósticas de laboratorio, como la PCR(91).

7.8.1. Estados Unidos

En EE.UU. la vacunación sistemática consiguió reducir drásticamente la incidencia de la enfermedad, de 150 casos por 100.000 habitantes (175.000 casos anuales) entre 1922 y 1940 a 1 caso por 100.000 habitantes (2.900 casos anuales) entre 1980-1990. Los casos notificados volvieron a aumentar progresivamente, con picos puntuales importantes en los últimos años, 25.827 casos en 2004, 27.550 casos en 2010 y 48.277 casos en 2012. La incidencia fue de 6,1 casos por 100.000 en 2011 y de 15,4 casos por 100.00 en 2012(92).

La epidemiología de la tos ferina ha cambiado en los últimos años en muchos países, con un aumento importante de casos en niños y adolescentes bien vacunados, probablemente como consecuencia del cambio a vacunas de tipo acelular. Las tasas más elevadas se observan en los niños menores de 6 meses de edad (160 casos y 150,9 casos por 100.000 habitantes, respectivamente en EE.UU. en 2013 y 2014). En 2013 se registraron 13 muertes (12 en niños menores de 3 meses) y en 2014, fallecieron 9 casos, de los que 7 eran menores de 3 meses de edad(93,94).

7.8.2. Europa

En Europa, según el *Annual epidemiological report vaccine-preventable-diseases-invasive bacterial diseases, 2014*(95), que contiene datos de 2012 de 28 países de la Unión Europea (UE),

se produjo un aumento en el número de casos confirmados declarados, que pasó a ser más del doble que en los años previos. Se notificaron 38.840 casos confirmados, siendo la incidencia global de 10,93 casos de tos ferina por 100.000 habitantes, mientras que en el periodo de 2008 al 2011 el número de casos osciló entre 10.777 y 15.853 casos, con una incidencia de 3,11 a 4,61 casos por 100.000 habitantes. Noruega fue el país con mayor incidencia, 85,18 casos por 100.000 habitantes. Holanda, Dinamarca y Reino Unido le siguieron con incidencias de 76,91, 20,36 y 19,04 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. Del total de casos declarados en la UE, el 30% correspondían a Holanda y el 28% al Reino Unido(95).

En 2012 el grupo más afectado fue el de 5 a 14 años de edad, con una incidencia de 23,72 por 100.000 habitantes(95).

En España durante el período de 1982 a 1998 se produjo un descenso en el número de casos superior al 95% y se mantuvo una incidencia de un caso por 100.000 habitantes(96). Posteriormente entre 1998 y 2013 se sucedieron 4 periodos epidémicos (1998-2001, 2002-2005, 2006-2009 y 2010-2013), manteniéndose la incidencia de tos ferina por debajo de 2 casos por 100.000 habitantes hasta el año 2010. Durante el último ciclo, en el año 2012 se notificaron 3.439 casos y la incidencia fue de 7,45 casos por 100.000 habitantes. Por grupos de edad la incidencia más alta se registró en los niños menores de 1 año, que en 2013 fue de 162,5 por 100.000(97).

Según los registros del Instituto Nacional de Estadística (INE), en la época anterior a la introducción de la vacunación sistemática, anualmente se producían más de 150 muertes por tos ferina. A partir de 1965 la mortalidad fue decreciendo drásticamente de forma que entre 1985 y 1997 no se registró ningún fallecimiento por tos ferina en dicha base de datos. En el período 2000-2013 se registraron 40 muertes, todas en niños menores de 3 meses, excepto un caso de una mujer adulta joven. Entre 2000 y 2006 la media anual de muertes por tos ferina fue de 1 muerte anual. Entre 2007 y 2013 la mortalidad anual media aumentó a 4,7 muertes(96,97).

El análisis de los datos epidemiológicos muestran que la vacunación masiva de la población infantil ha provocado cambios en el patrón epidemiológico por grupos de edad. En la era prevacunacional (Figura 5) la tos ferina era una infección típica de la infancia, niños de 2 a 10 años, quienes adquirían inmunidad natural al padecer la infección y posteriormente a lo largo de su vida con los *boosters* por contacto con individuos infectados. Los recién nacidos recibían los anticuerpos maternos transferidos durante el embarazo que posteriormente perdían haciéndoles suscepti-

bles en la infancia(98). Actualmente (Figura 6), las altas coberturas de vacunación en la infancia no limitan la circulación de *B. pertussis* entre la población adolescente y adulta. La población adulta joven y adolescentes que recibieron en la primovacuna vacunas acelulares pierden la inmunidad antes que las cohortes que recibieron la vacuna de células completas(99). Como consecuencia los recién nacidos carecen de anticuerpos maternos protectores y permanecen susceptibles hasta el inicio de la vacunación sistemática que se inicia a los dos meses de edad. La primovacuna no se considera efectiva hasta la administración de 3 dosis y la protección se pierde a los 10-12 años de la última dosis de recuerdo de los 6 años de edad(100). Como resultado los adolescentes y adultos pasan a ser susceptibles y capaces de transmitir la infección entre ellos y a los niños menores de 1 año, como lo demuestran los resultados de los estudios de contactos(36,37).

Los expertos señalan diferentes hipótesis para explicar la reemergencia de la tos ferina en la mayoría de países(101). La mayor incidencia de casos declarados puede deberse a un aumento real de la infección, como consecuencia de la pérdida de la inmunidad inducida por la infección o la vacuna, el uso generalizado de la vacuna acelular, menos efectiva que la vacuna de células enteras y los cambios genéticos de las cepas circulantes de *B. pertussis*. Pero también pueden influir en el aumento de casos registrados una mejora en los sistemas de vigilancia y diagnóstico: mayor atención y detección por parte de los profesionales y disponibilidad de la PCR(95).

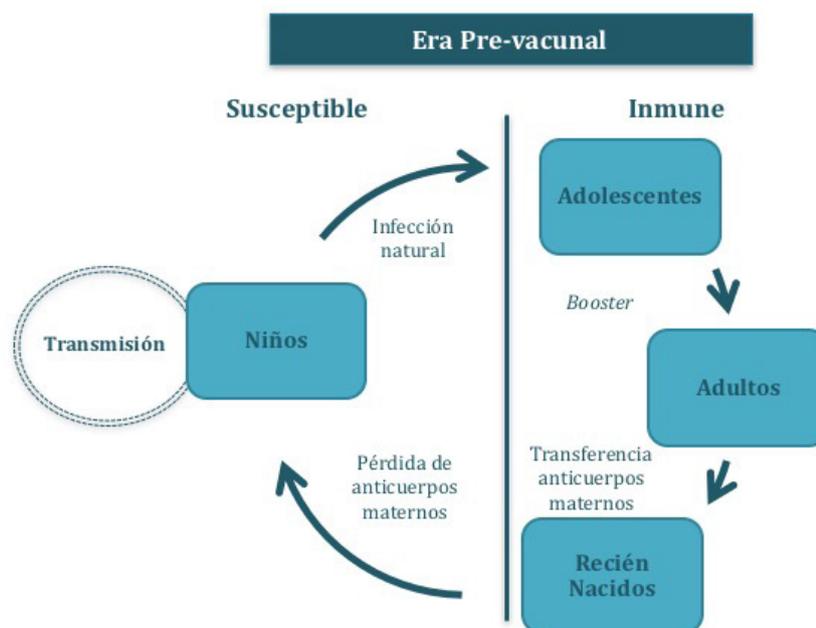


Figura 5. Transmisión e inmunidad frente a *B. pertussis* en la era pre-vacunal (Adaptado de: Hewlett E et al(101))

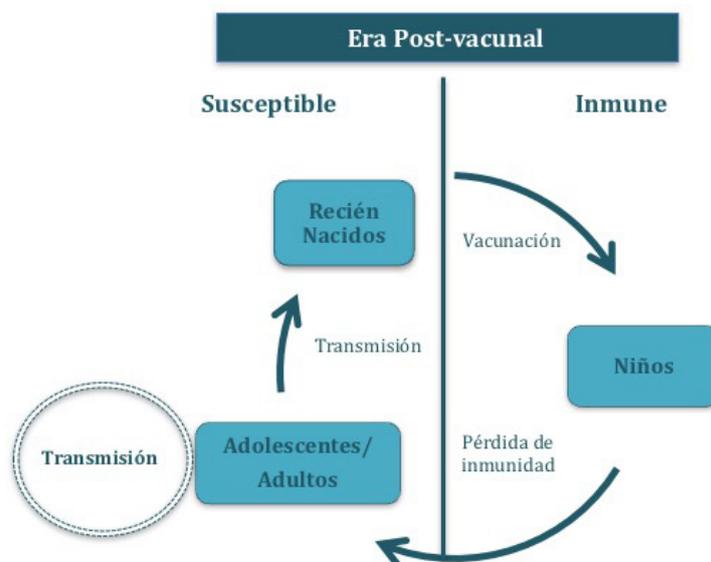


Figura 6. Transmisión e inmunidad frente a *B. pertussis* en la era postvacunal (Adaptado de: Hewlett E et al(101))

7.9. Nuevas estrategias de vacunación

La actual situación epidemiológica, en la que además de altas incidencias en los niños menores de 1 año se observa un aumento de casos en población adolescente y adulta, determina que se planteen nuevas estrategias de vacunación con el objetivo de controlar la infección de forma efectiva y desarrollar inmunidad de grupo (Tabla 4). Por ello, las propuestas de vacunación además de centrarse en la población infantil se dirigen a otros grupos de población(103).

7.9.1. Vacunación del neonato

Vacunar directamente a los recién nacidos avanzando la primovacunación sería la primera opción para proteger a este grupo de población, pero actualmente ningún país ha implementado esta estrategia. Las vacunas actualmente disponibles no son monocomponentes frente a tos ferina y están autorizadas a ser administradas a partir de las 6 semanas de vida. Para que fuese efectiva la vacunación del neonato tendría que inducir una respuesta inmune temprana y no debería interferir con la inmunidad a largo plazo.

Los neonatos presentan inmadurez en la función de las células T y en la diferenciación de las células B, que superan al cabo de unos meses. Se trata de una adaptación en el período postnatal inmediato que evitaría reacciones inmunes entre madre y feto o un exceso de reacción inflamatoria(68). Sin embargo esta respuesta aumenta su susceptibilidad a infecciones por virus y

bacterias. En las primeras semanas de vida su respuesta inmune es lenta, débil y los anticuerpos generados se pierden con rapidez. Además la presencia de anticuerpos maternos bloquean en parte la unión de los antígenos a las células B del neonato, disminuyendo la respuesta a las vacunas administradas en esta edad (efecto *blunting*)(104,105). Se estima que este efecto dura unas 6 semanas(106).

Los neonatos que reciben una dosis de DTPc en sus primeros días de vida tienen respuestas frente a tos ferina inferiores a cuando la vacunación se inicia semanas después. Los estudios realizados sobre la respuesta tras la vacunación neonatal con DTPa sugieren que administrar una dosis de vacuna al nacer induce una respuesta inmune precoz, pero parece que disminuye la efectividad de otros antígenos que se administran a la vez (difteria, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo b)(107–110).

La vacunación de los neonatos sería de fácil implementación, en los centros hospitalarios en el momento del nacimiento. Los estudios de coste efectividad obtienen resultados divergentes en función de la situación epidemiológica y los costes asociados del país en que se realicen(111,112).

7.9.2. Vacunación de la embarazada

La vacunación de la embarazada se plantea como una estrategia efectiva y segura para proteger a los lactantes que no han iniciado la primovacunación, tal como se ha mostrado en la prevención de otras enfermedades infecciosas prevenibles mediante vacuna, como el tétanos o la gripe(113). La inmunización de la embarazada ofrece doble protección: directa por transferencia de anticuerpos al feto a través de la placenta que lo protegen hasta que inicie la vacunación a los dos meses de edad; y de forma indirecta, protegiendo a la madre para evitar que adquiera la tos ferina y contagie al recién nacido(86,114).

Diferentes estudios realizados en embarazadas que se vacunaron en la infancia mostraron que tanto las madres como los recién nacidos presentaron niveles de anticuerpos frente a tos ferina bajos(115,116). Se encontraron niveles más elevados de anticuerpos en neonatos de madres que habían recibido una dosis de recuerdo de dTpa en los dos años anteriores al embarazo, comparados con los neonatos cuyas madres no se vacunaron(117). Sin embargo, una dosis de vacuna antes del embarazo no parecía suficiente para conseguir niveles de protección adecuados para proteger al recién nacido(118).

En EE.UU. en octubre de 2011 con el objetivo de controlar el aumento de la morbilidad y mortalidad infantil por tos ferina, el *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* recomendó que las embarazadas no vacunadas recibieran una dosis de dTpa a partir de la semana 20 de gestación, a pesar de la falta de evidencias sobre su efectividad(119). En febrero de 2013 la ACIP amplió la recomendación a todas las embarazadas, independientemente de que hubiesen recibido una dosis de dTpa previamente. Para maximizar la transferencia de anticuerpos estableció como momento óptimo administrar la dosis entre la semana 27 y 36 de gestación(120).

La vacunación de la embarazada se ha ido incorporando cada vez en más países a partir del 2012, como en Reino Unido(121), Irlanda(122), Bélgica(123) y Nueva Zelanda(124). La estrategia se ha mostrado segura y bien tolerada, tanto para la madre como para el recién nacido. No existen evidencias de un mayor riesgo de padecer complicaciones serias, como: muerte fetal, pre-eclampsia o eclampsia, hemorragia, sufrimiento fetal, rotura uterina, placenta previa, parto por cesárea o bajo peso al nacer (125).

La efectividad de la vacunación maternal en la prevención de casos de tos ferina en niños menores de 2 meses fue del 90% (IC 95%: 82%-95%)(126).

Pero a pesar de que, en teoría, se trata de un grupo accesible por los controles médicos a realizar durante el embarazo, las coberturas de vacunación en embarazadas varían según países. En EE.UU. se estimó que sólo el 2,6% de embarazadas recibieron la dosis de dTpa en el primer año de recomendación(120). Entre 2007 y 2013 la cobertura se estimó en un 14%(127,128). Según estudios recientes, las embarazadas que disponían de seguro médico se vacunaron en mayor proporción. Así en Wisconsin(129), donde el seguro público cubre los gastos de embarazo aproximadamente a un 49% de embarazadas, la cobertura de vacunación aumentó a un 51% en marzo de 2014. En Reino Unido la cobertura de vacunación estimada alcanzó un 64% en el primer año(126). En Bélgica(130), se obtuvo una cobertura media algo inferior, del 39% (IC 95%:33,2-45,6%) en el período inicial de implantación (de diciembre de 2013 a febrero de 2014). En febrero de 2014 se inició en Cataluña el programa de vacunación de gestantes(114), siendo la primera CC.AA. de España en introducirla, pero todavía no se dispone de datos publicados del impacto de esta estrategia.

La vacunación de la embarazada resulta ser coste efectiva. La razón por la que esta estrategia resulta más coste-efectiva que la vacunación del neonato se debería al beneficio que supone evitar la infección de la madre(131).

7.9.3. Estrategia del nido

La estrategia del nido o *cocooning* consiste en inmunizar en el postparto inmediato a las madres previamente no vacunadas y a otros miembros de la familia del recién nacido para protegerlo de manera indirecta frente a la tos ferina hasta que inicie su primovacunación. Se recomienda la vacunación con una dosis de dTpa, de todos los convivientes de niños menores de 12 meses de edad: padres, hermanos, abuelos y cuidadores al menos dos semanas antes de iniciar el contacto(119). La recomendación de esta estrategia se basa en los resultados de los diferentes estudios de contactos que han puesto en evidencia que los convivientes domiciliarios son la principal fuente de infección de tos ferina en los lactantes(36,132). La fuente primaria sería un conviviente en más del 75% de los casos y de ellos hasta en un 55% de casos serían los padres(133). Aunque la madre es la principal fuente de infección, vacunar solamente las madres en el postparto inmediato con una dosis de dTpa no reduce el número de casos de tos ferina en niños menores de 6 meses de edad(134). Los modelos de transmisión predicen que con esta estrategia bien implementada se reduciría la incidencia de casos graves de tos ferina infantil un 50%(135). Por ello la estrategia del nido se ha implementado en diferentes países, como EE.UU., Canadá, Australia, Alemania, Francia, aunque las coberturas de vacunación han sido bajas. En EE.UU., donde se recomienda la estrategia del nido desde el año 2006, se estimó que solo el 32% de adultos en contacto con niños menores de un año se vacunaron en 2014(136).

Cuando las coberturas de vacunación han sido elevadas la estrategia del nido se ha mostrado efectiva en áreas con un incremento importante de morbilidad y mortalidad infantil. En Chile se implementó en 2012, con coberturas superiores al 80% en las madres y al 55% en los convivientes domiciliarios, y se logró una reducción del 84% en la mortalidad infantil, aunque no se observó una reducción en el número global de casos(137). En Australia, durante un brote epidémico entre 2009 y 2011, se implementó un programa gratuito de vacunación de adultos en contacto con niños menores de un año de edad con coberturas superiores al 75%(137) y se consiguió reducir el riesgo de infección en un 51% en este grupo cuando ambos padres se vacunaron(138). En el contexto de brote de tos ferina que tuvo lugar en California en 2010, esta estrategia por sí sola consiguió reducir el número de casos declarados en un 69%, y la incidencia pasó de 23,4 casos por 100.000 habitantes en 2010 a menos de 1 caso en 2012(139). Estas experiencias avalan la recomendación de incluir la estrategia del nido para proteger a los niños menores de 1 año frente a la tos ferina, aunque por las dificultades logísticas que presenta su implementación, se recomienda como complemento a otras estrategias.

Los estudios de coste-efectividad de la estrategia del nido muestran resultados controvertidos: mientras algunos obtienen que esta estrategia resulta efectiva y ahorraría dinero(111,140,141), otros en cambio obtienen que esta estrategia resultaría menos efectiva y más costosa que otras estrategias adicionales(112,142-144).

7.9.4. Vacunación del adolescente

La vacunación de adolescentes tiene por objetivo principal además de proteger a los propios adolescentes, aumentar la inmunidad de grupo y en teoría disminuir el riesgo de transmisión a los niños menores de 1 año de edad. Los adolescentes ven aumentado su riesgo de infección, por la pérdida de la inmunidad adquirida por la vacunación en la infancia, y por la exposición a contactos con nuevos compañeros con los cambios a los centros de educación de secundaria(100).

La OMS, en su informe de 2015(31), indica que la decisión de introducir la vacunación de los adolescente debería depender de la epidemiología local, las estimaciones sobre la contribución de los adolescentes como fuente de infección de los niños menores de 1 año y la selección de los adolescente y/o adultos como objetivo de vacunación. Sin embargo no encontró evidencias suficientes para apoyar su implementación con el objetivo de prevenir la tos ferina grave en niños menores de un año de edad.

La *Global Pertussis Initiative* recomendó la vacunación de los adolescentes ante el desplazamiento de los casos de tos ferina hacia la adolescencia y la edad adulta en los países con elevada cobertura vacunal en la edad infantil(145).

En EE.UU. desde 2005, la ACIP recomienda la vacunación sistemática de adolescentes con una dosis de dTpa en lugar de dT entre los 11 y los 18 años, pero las coberturas han sido bajas hasta el año 2011 en que se alcanzó el 80% (objetivo marcado). Entre 2012 y 2013 un 86% de los adolescentes americanos recibió una dosis de Tdap(146). Esta intervención consiguió modificar la tendencia y reducir la incidencia en este grupo de edad(147).

En Europa solo algunos países han introducido la administración de una dosis de recuerdo a los adolescentes (Alemania, Austria, Bélgica, Finlandia y Francia) pero faltan estudios sobre la efectividad de esta estrategia en estos países(148). En España se han introducido algunas de estas estrategias complementarias a la vacunación infantil. En la comunidad de Madrid y en la

ciudad autónoma de Melilla se administra una dosis de recuerdo de dTpa a los adolescentes de 14 años, y en la comunidad de Asturias a los de 13 años(73).

La vacunación de adolescentes es fácil de implementar, por ser accesibles en el ámbito escolar(149). Además los diferentes estudios económicos realizados obtienen que es una estrategia coste-efectiva(150). Sin embargo, tiene poco impacto en la protección de los niños menores de 1 año de edad(151,152). Una de las posibles razones podría ser la baja tasa de contacto social entre los dos grupos de edad.

7.9.5. Vacunación de los adultos

La estrategia de vacunación universal del adulto frente a tosferina tiene como objetivos reducir la infección en adultos y desarrollar inmunidad de grupo(153). En Europa y en EE.UU. se ha observado un aumento progresivo de casos de tos ferina en población adulta(154). Se estima que en adultos los casos asintomáticos son cinco veces superiores a los casos con clínica típica de tos ferina, y por este motivo son una fuente potencial de transmisión(155).

El acceso a esta población es difícil, por lo que las coberturas de vacunación son bajas. En 2012, la ACIP revisó las recomendaciones de vacunación de los adultos e incluyó la administración de una dosis de vacuna dTpa a todos los mayores de 19 años de edad que no la hubiesen recibido anteriormente, incluidos los mayores de 65 años(156). La cobertura de vacunación con dTpa en población de 19 a 64 años fue de un 21,5% entre 2010 y 2014, y del 14% en mayores de 65 años entre 2012 y 2014 (136). La proporción de vacunados de raza negra (11,6%), hispanos (12,4%) y asiáticos (15,5%) fue menor que la de los adultos de raza blanca (23,8%). Estas diferencias de cobertura según la raza se atribuyen a dificultades lingüísticas y a la falta de seguro médico de estos grupos de población. La cobertura de los adultos que convivían con un niño menor de un año de edad fue del 32%, mayor que el 19,6% de cobertura de los adultos que reportaron no convivir con niños de esta edad(136).

El coste económico de administrar a población adulta una dosis de recuerdo cada 10 años es elevado, pero se estimó que podría prevenir entre 1,3 y 6,5 millones de casos de tos ferina en una década(157).

7.9.6. Vacunación del personal sanitario

En algunos países, se recomienda la vacunación del personal sanitario para reducir el riesgo de transmisión nosocomial a grupos vulnerables, especialmente personal de servicios pediátricos y de obstetricia(158,159).

Los estudios de seroprevalencia muestran que algo menos del 50% de los profesionales sanitarios tienen anticuerpos protectores(160,161). En un estudio realizado en personal sanitario de Cataluña(162) casi la mitad eran susceptible y un 15% de los que tenían la serología positiva mostraba títulos elevados de anti-PT, indicativos de haber tenido un contacto reciente con *B. pertussis*.

Se han registrado numerosos brotes nosocomiales, algunos en unidades neonatales, en los que el personal sanitario se ha expuesto e infectado o ha sido fuente de contagio(163).

El coste total de un brote nosocomial de tos ferina es elevado debido a que además de los costes del tratamiento de los casos secundarios y de la profilaxis de los contactos, se suman los costes del personal por baja laboral(164). Un estudio mostró que la vacunación del personal sanitario con una dosis de recuerdo, con una cobertura del 95%, reduciría la probabilidad de transmisión de un 49% a un 2% y controlaría los brotes en una década(165).

La vacunación del personal sanitario además de reducir el riesgo de infección a pacientes y a otros sanitarios ahorraría dinero. Se estimó que la razón coste-beneficio sería de 2,38 (por cada dólar invertido en vacunar al personal sanitario se ahorrarían 2,38 dólares)(164).

Tabla 4. Objetivos de las estrategias de vacunación frente a la tos ferina

ESTRATEGIA	OBJETIVO PRIMARIO	OBJETIVO SECUNDARIO
Neonatal	Reducir morbilidad en neonatos	
Embarazada	Protección a neonatos por paso transplacentario de anticuerpos protectores Reducir transmisión de madre a recién nacido	Reducir morbilidad en embarazadas
Estrategia del nido	Reducir transmisión a neonatos	Reducir morbilidad en familia y convivientes
Adolescentes	Reducir morbilidad en adolescentes	Desarrollar inmunidad de grupo
Universal adultos	Reducir morbilidad en adultos	Desarrollar inmunidad de grupo
Personal sanitario	Reducir morbilidad en el personal sanitario	Reducir la transmisión a pacientes susceptibles

7.10. Vigilancia epidemiológica de la tos ferina

La vigilancia epidemiológica de la tos ferina permite, además de estimar su magnitud, analizar e interpretar los datos con el objetivo de guiar las intervenciones de salud pública e investigación epidemiológica que ayuden a reducir la morbilidad y mortalidad(166).

Los sistemas utilizados para la vigilancia de la tos ferina varían en cada país. Se utilizan *sistemas de vigilancia pasiva*, en los que profesionales sanitarios, clínicos o de laboratorios de microbiología, informan de los casos detectados a los servicios de vigilancia, los cuales actúan cuando reciben dicha información; *sistemas de vigilancia activa*, en los que los servicios de vigilancia hacen una búsqueda intencionada de casos a través de los registros sanitarios; y *sistemas centinelas* en los que un grupo seleccionado de profesionales en centros hospitalarios y de atención primaria se compromete a reportar los casos que detecten(167).

Los sistemas de vigilancia activa son más costosos que los de vigilancia pasiva y por ello se utilizan de forma selectiva para enfermedades consideradas prioritarias y durante períodos de tiempo limitado. La vigilancia centinela y de laboratorios de microbiología se utilizan como complemento a los sistemas básicos o como método único(166).

La información procedente de los registros de hospitalización resulta útil para detectar aumentos de incidencia de enfermedades que pueden presentar casos graves, ya que no depende del grado de cumplimiento de la declaración por parte de los profesionales sanitarios, sino que está directamente relacionada con la incidencia de la enfermedad.

7.10.1. Redes de vigilancia en Europa y España

La vigilancia de enfermedades transmisibles en la Unión Europea (UE) está coordinada por el ECDC, centro creado en 2005 con la misión de identificar, evaluar y comunicar amenazas para la salud humana derivada de las enfermedades infecciosas. Para conseguir sus objetivos, el ECDC trabaja en colaboración con los organismos responsables de la protección sanitaria de los países miembros de la UE, a los que se suman Islandia, Liechtenstein y Noruega.

Tabla 5. Sistemas de vigilancia epidemiológica y métodos diagnósticos según países(167)(136)

PAIS	SISTEMA DE VIGILANCIA	MÉTODOS DIAGNÓSTICOS
EE.UU.	Sistema pasivo de declaración obligatoria. Registro de altas hospitalarias	PCR (62%)
CANADÁ	Sistema pasivo: declaración obligatoria de casos por clínicos y laboratorios microbiológicos. Sistema activo: hospitales pediátricos de tercer nivel (IMPACT)	PCR (introducido en 2000)
AUSTRALIA	Declaración obligatoria de laboratorios de microbiología (públicos y privados desde 1993)	PCR (introducido en hospital desde el 2000 y en primaria desde el 2007)
BRASIL	Sistema pasivo de declaración obligatoria. Registros de hospitalización	PCR (introducido en 2008)
MÉXICO	Sistema pasivo de declaración obligatoria	Cultivo (100%)
CHILE	Sistema pasivo de declaración obligatoria (desde 2000). Registros de hospitalización	PCR (solo se usa en 6 grandes hospitales del país)
CUBA	Sistema pasivo de declaración obligatoria. Sistema centinela hospitalario de síndromes pertusoides	Criterios clínicos
DINAMARCA	Sistema pasivo de declaración obligatoria de casos por clínicos en niños < de 2 años (desde 1994) y laboratorio microbiológicos (todos los casos confirmados desde 2007) Registros de hospitalización	PCR (introducido en 1998): 73% de casos (>95% en niños <8 años)
FINLANDIA	Sistema pasivo de declaración obligatoria. Laboratorio de microbiología solo casos confirmados (desde 1995)	Serología (92% de casos) PCR (5% de casos) Cultivo (3% de casos)
FRANCIA	Sistema de red centinela activo (Renacoq) de 42 hospitales pediátricos (30% de total de ingresos de pediatría)	PCR (99% de casos)
ALEMANIA	Sistema pasivo de declaración obligatoria (desde 1991 en 5 estados federales de la antigua Alemania del Este y en todo el país desde 2013)	PCR, cultivo y serología
HOLANDA	Estudios de seroprevalencia (1995-1996 y 2006-2007)	PCR
SUIZA	Sistema centinela	PCR
PORTUGAL	Sistema pasivo de declaración obligatoria	PCR, cultivo
SUECIA	Sistema pasivo de declaración obligatoria	PCR (98% de casos en < 1 año) Serología (32%)
REINO UNIDO (Inglaterra y Gales)	Sistema pasivo de declaración obligatoria. Laboratorios de microbiología Registros de hospitalización	PCR (niños < 1 año hospitalizados)
NORUEGA	Sistema pasivo de declaración obligatoria por clínicos y laboratorios de microbiología	PCR (60%) Serología (40%)
ISRAEL	Sistema pasivo de declaración obligatoria (desde 1950)	Serología (90%)
JAPÓN	Sistema pasivo Sistema centinela por pediatras	PCR, cultivo

Sus funciones clave son reunir conocimientos científicos para asesorar, contribuir a la información y comunicación de las enfermedades infecciosas a través de sus sistemas de vigilancia y dar respuestas ante situaciones de emergencia(168).

En España la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles está regulada por leyes estatales(169), que se complementan por directrices de la UE y de la OMS. La tos ferina en nuestro país es una enfermedad de declaración obligatoria desde el año 1904, formando parte de la primera “lista” de enfermedades a notificar. Pero fue con la Resolución de 22 de diciembre de 1981 de la Dirección General de Salud Pública cuando se hizo efectiva la notificación de casos de tos ferina al sistema EDO(170).

En el artículo 129 del Tratado de la Unión Europea(171) se instó a los estados miembros al desarrollo de actividades para preservar y promover la salud de la población mediante la coordinación e intercambio de información, en lo que constituirá una red de vigilancia epidemiológica de ámbito europeo dirigida inicialmente a las enfermedades transmisibles. Este proceso se inició con la aprobación de la Directiva 92/117/CEE del Consejo de 17 de diciembre. En nuestro país fue preciso adaptarlo a la estructura descentralizada de las Comunidades Autónomas, responsables en materia sanitaria, por lo que a través del Real Decreto 2210 /1995 de 28 de diciembre se creó la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). En dicho Real Decreto se estableció que la tos ferina fuese de declaración obligatoria en la modalidad de declaración numérica con informe descriptivo anual. Todo brote de tos ferina debía ser comunicado a nivel nacional de forma urgente si se sospechaba de interés supracomunitario y en todos los casos, dentro del período de tres meses tras la finalización del brote, se debía remitir un informe con datos complementarios al Centro Nacional de Epidemiología (CNE).

En 1997 la tos ferina pasa a ser enfermedad de declaración obligatoria individualizada con datos epidemiológicos básicos, aunque hasta el año 2005 estos datos son incompletos. En 2015, se realizó la última revisión de la lista de enfermedades de declaración obligatoria y sus modalidades de declaración, en las que la tos ferina aparece como enfermedad de declaración semanal con envío de datos individualizados básicos(172).

Se han de notificar a la RENAVE todos los casos sospechosos, probables y confirmados de tos ferina(173).

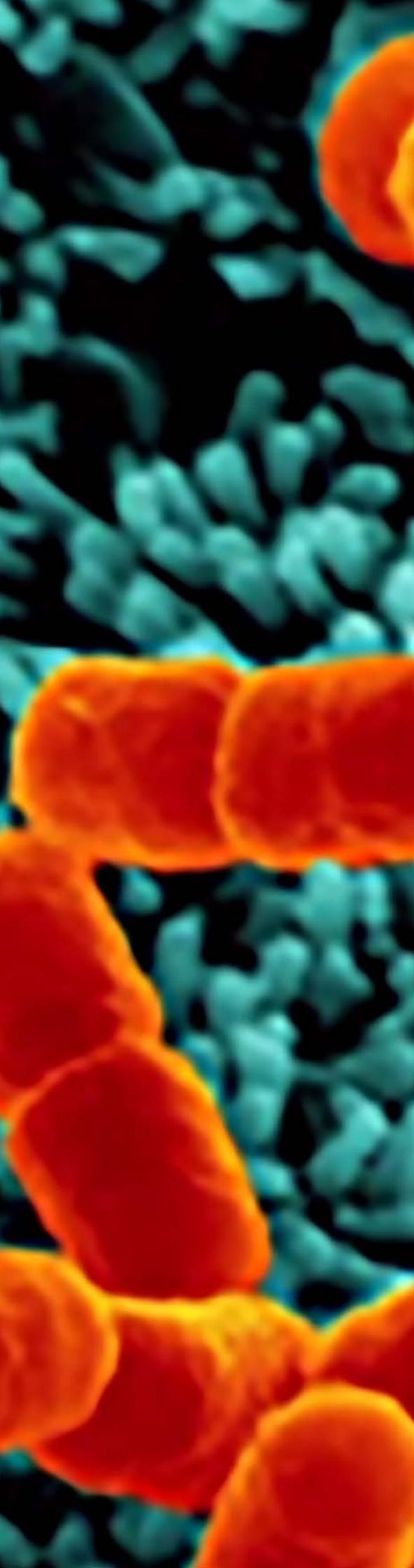
La definición de caso se realiza según criterios clínicos y de laboratorio:

- Criterio clínico: persona con tos de 2 semanas de duración con, al menos, uno de los siguientes síntomas: tos paroxística, estridor inspiratorio, vómitos postusígenos. En niños menores de un año se considera tener episodios de apnea. En caso de brote, se considera caso al que presente tos de 2 semanas de duración.
- Criterio de laboratorio (al menos uno de los siguientes): aislamiento de *B. pertussis* en una muestra clínica, la PCR positiva en una muestra clínica o respuesta de anticuerpos específicos de *B. pertussis*.

Los casos pueden ser:

- Casos sospechosos: cuando cumplen los criterios clínicos.
- Casos probables: cuando cumplen los criterios clínicos y tiene vínculo con un caso confirmado.
- Casos confirmados cuando cumplen los criterios clínicos y de laboratorio.

Se considera brote la aparición de dos o más casos de tos ferina relacionados y que al menos uno de ellos es un caso confirmado.



Justificación

8. Justificación

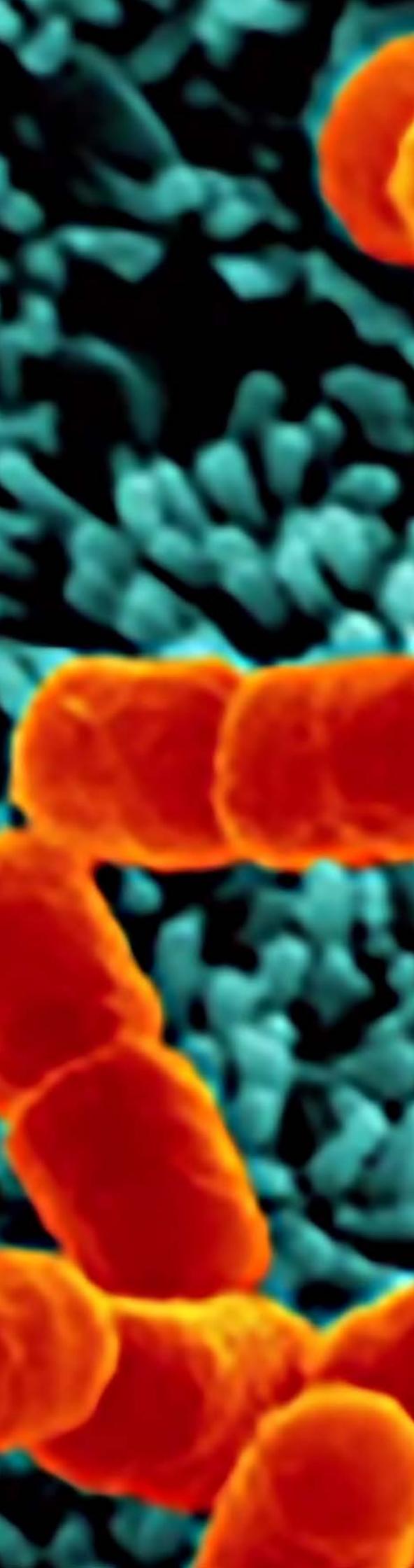
La reemergencia de casos de tos ferina en España a pesar de las altas coberturas de vacunación, al igual que en la mayoría de países de nuestro entorno, obliga a revisar los sistemas de vigilancia y control para poder valorar las estrategias a implementar.

El sistema de vigilancia epidemiológica pasivo establecido en nuestro país no recoge todos los casos de tos ferina que ocurren, por lo que comportan una infradeclaración de la que se desconoce su magnitud y características.

Para controlar la tos ferina es necesario conocer con precisión la carga de enfermedad real y cuales son las características de los casos. Pero aún más importante es tener información sobre las características de los casos en los que la tos ferina se presenta de forma severa y requieren hospitalización, ya que este grupo requerirá medidas de control a corto plazo.

Los expertos proponen nuevas estrategias adicionales de vacunación para hacer frente a la epidemia de tos ferina, pero su implementación no debe solo estar basada en la evidencia científica sino también en estudios económicos que guíen la toma de decisiones de los responsables políticos.

La justificación de esta tesis es contribuir a aportar más información en todos estos aspectos.



Hipótesis y objetivos

9. Hipótesis de estudio

- La tos ferina es una enfermedad infecciosa prevenible mediante vacuna cuya incidencia ha aumentado en los últimos años en España.
- La incidencia de hospitalización por tos ferina es superior a la incidencia de tos ferina notificada mediante el Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria en España y por tanto es una infección infradeclarada.
- El análisis de la información de los registros hospitalarios son un sistema de vigilancia epidemiológica sensible para conocer el impacto sanitario y la distribución de los casos graves de tos ferina.
- La estrategia de vacunación adicional para proteger a los niños menores de 1 año de edad con mejor coste-beneficio es la vacunación de las gestantes en el tercer trimestre.

10. Objetivos

10.1. Objetivos generales

- Estimar el porcentaje de infradeclaración mínimo de casos de tos ferina al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria en España de 1997 a 2010.
- Conocer el impacto sanitario de la tos ferina en relación con las hospitalizaciones, la mortalidad y sus costes asociados en España de 1997 a 2011.
- Estimar la relación beneficio coste de dos nuevas estrategias adicionales de vacunación (estrategia del nido y vacunación de gestantes) para reducir hospitalizaciones y muertes en niños menores de 1 año de edad en relación al programa de vacunas vigente en España.

10.2. Objetivos específicos

Artículo 1

- Estimar la incidencia de casos de tos ferina reportados al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria en España de 1997 a 2010, por años y grupos de edad.
- Estimar la incidencia de hospitalización por tos ferina en España de 1997 a 2010 por años y grupos de edad.
- Estimar el porcentaje mínimo de infradeclaración de tos ferina al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria en España de 1997 a 2010 por años y grupos de edad.

Artículo 2

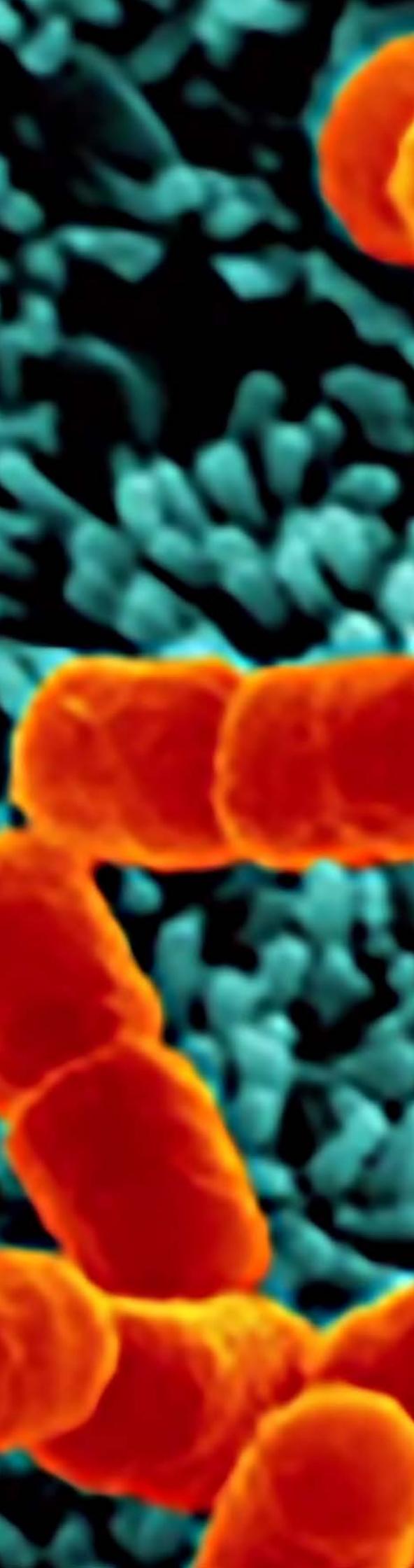
- Conocer la distribución de los casos graves de tos ferina en España de 1997 a 2011 según año, Comunidad Autónoma y grupo de edad.
- Estimar las tasas de mortalidad y letalidad por tos ferina de los casos hospitalizados en España de 1997 a 2011 por grupo de edad.

- Conocer el coste de hospitalizaciones por tos ferina global y por grupo de edad en España entre 1999 y 2011.

Artículo 3

- Conocer el riesgo de hospitalización y muerte por tos ferina en niños menores de 1 año de edad en España durante el ciclo epidémico 2009-2011.
- Estimar la reducción absoluta de riesgo de hospitalización por tos ferina en niños menores de 1 año con la implementación adicional de la estrategia del nido y con la implementación de la vacunación de la gestante en España.
- Estimar el coste desde el punto de vista del Sistema Nacional de Salud de un estudio de contactos de un caso de tos ferina en España en 2012.
- Estimar el número necesario de personas a vacunar y su coste para prevenir la hospitalización y la muerte de un niño menor de 1 año por tos ferina con la implementación adicional de la estrategia del nido.
- Estimar el número necesario de personas a vacunar y su coste para prevenir la hospitalización y la muerte de un niño menor de 1 año por tos ferina con la implementación adicional de la vacunación de la gestante en España.
- Estimar el ratio beneficio-coste de la estrategia de vacunación adicional del nido con respecto al actual programa de vacunación frente a tos ferina.
- Estimar el ratio beneficio-coste de la estrategia de vacunación adicional del nido con respecto al actual programa de vacunación frente a tos ferina.

Estimar los costes y beneficios de las estrategias de vacunación adicionales frente a tos ferina del nido y de la gestante con diferentes supuestos de las variables principales (riesgo de hospitalización, proporción de casos cuya fuente de contagio son los padres, proporción de neonatos protegidos por la vacunación de la gestante y cobertura de vacunación), mediante un análisis de sensibilidad.



Material y métodos

11. Material y métodos

Se analizaron de forma retrospectiva los datos de los casos de tos ferina notificados al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) y de las altas hospitalarias con diagnóstico de tos ferina recogidas en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) en el periodo de 1997 a 2011 en España.

11.1. Fuentes de información

La información de los casos de tos ferina notificados al sistema EDO fue solicitada al Centro Nacional de Epidemiología del Instituto Carlos III del Ministerio de Economía y Competitividad. Se facilitó una base de datos anonimizados de los casos notificados entre el año 1997 y 2011.

La información del CMBD de las altas hospitalarias por tos ferina del período de 1997 a 2011 se solicitó a la Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Se facilitó una base de datos anonimizados de los pacientes en cuyas altas hospitalarias figuraba como diagnóstico principal o secundario los códigos relacionados con tos ferina: 033.0 para *Bordetella pertussis*, 033.1 para *Bordetella parapertussis*, 033.8 para *Bordetella bronchiseptica* y 033.9 para *Tos ferina por microorganismo no especificado*, según la 9ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-9-CM)(175).

El registro de altas CMBD incluye información mínima común de todas las altas producidas en los hospitales generales del Sistema Nacional de Salud (SNS). Esta información permite gestionar, planificar y evaluar cuidados asistenciales, así como llevar a cabo estudios epidemiológicos y de investigación clínica. El CMBD fue aprobado en 1987 para los hospitales del SNS por el Consejo Interterritorial. La primera CCAA que estableció el CMBD fue Cataluña en 1990 y le siguieron el resto de CCAA a medida que fueron asumiendo las transferencias en la asistencia sanitaria. Se incluyen los hospitales públicos, hospitales pertenecientes a la red de utilización pública y los concertados. No se incluyen los hospitales psiquiátricos ni los hospitales de larga estancia(176). A lo largo de los años ha aumentado el número de centros participantes y el número de altas codificadas, desde el 43% en el año 1992 (primera base de datos estatal) al 97% en 1998 de las registradas en los hospitales públicos, así como el 25% de las registradas en los hospitales privados(177). En 2011 se registraron el 100% de las altas hospitalarias que tuvieron lugar en los hospitales del SNS en el CMBD, a los que tienen acceso el 99,5% de la población española.

Las variables que se recogen incluyen información demográfica sobre el paciente (edad, sexo, código de residencia), información sobre el episodio (tipo de ingreso, fecha de ingreso, tipo de alta, servicio al alta, fecha de alta) e información de tipo clínico (diagnóstico principal y secundarios, procedimientos diagnósticos y terapéuticos, circunstancia al alta)(176).

Los datos de las altas hospitalarias se han mostrado útiles para estimar la carga de enfermedades infecciosas que requieren hospitalización en los casos graves, ya que estos registros no tienen las limitaciones de los sistemas de vigilancia pasivos, como el infradiagnóstico o la infra-declaración(178–180).

Para el artículo 1 a pesar de que en España la declaración de casos de tos ferina es individualizada, la información de casos notificados desde 1997 a 2005 se consideró muy incompleta por lo que en el análisis se incluyeron los datos de declaración numérica de 1997 a 2010 y los datos individualizados de 2005 a 2010.

Para el artículo 2 se analizaron los datos de las altas hospitalarias de 1997 a 2011 con diagnóstico principal o secundario relacionados con tos ferina, códigos 033.0 por Bordetella pertussis y 033.9 Tos ferina por microorganismo no especificado.

Para el artículo 3 se analizaron los datos del CMBD de las altas hospitalarias por tos ferina de 2009 a 2011. Los costes de hospitalización se obtuvieron de los costes basados en los Grupos Relacionados de Diagnóstico (GRD) de España, que son estimaciones del coste de episodios de hospitalización con identidad clínica, estancias y consumo de recursos similares. Los costes del estudio de contactos, de atención médica, pruebas diagnósticas, tratamientos y vacunas se consultaron en el Acuerdo Marco de 2012 en Cataluña(181).

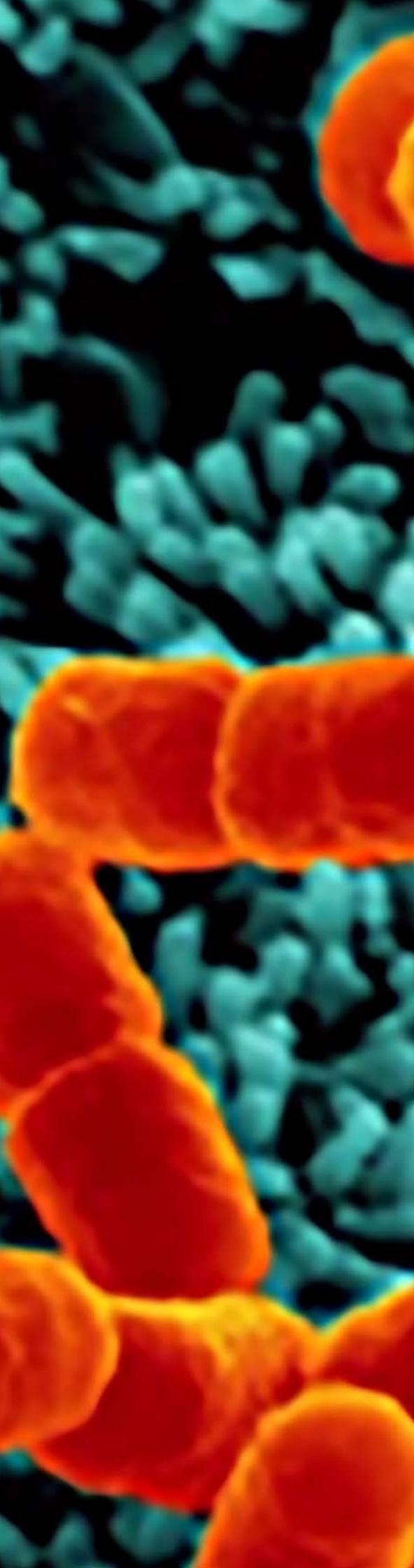
Las cifras de población utilizadas para el cálculo de las tasas se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística mediante consulta en su página web (INEbase)(182). Debido a un cambio de metodología en la revisión de los datos poblacionales, las cifras del año 1997 correspondían a la revisión del Padrón que se realizó en 1 de enero de 1998. Para el resto de años las cifras de población se actualizaron con la Revisión del Padrón Municipal con referencia al 1 de enero del año correspondiente.

11.2. Análisis de datos

Se calcularon las tasas de incidencia de tos ferina notificada y de hospitalización por tos ferina (por 100.000 habitantes), el ratio entre incidencia notificada e incidencia de hospitalización de tos ferina y el porcentaje mínimo de infradeclaración, por año, grupo de edad y CCAA para todos los indicadores. Se calculó la tasa de mortalidad y letalidad por tos ferina global y según grupo de edad. También se estimó la estancia media y los costes de hospitalización a partir de los GRD.

El análisis económico se hizo desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud con el horizonte temporal de un año. Se compararon los costes y beneficios en salud de dos estrategias adicionales de vacunación para la protección de los niños menores de un año: estrategia de vacunación de las embarazadas en el tercer trimestre de gestación y estrategia del nido, vacunando solo al padre y madre del neonato. Se utilizó un modelo estático de simulación de cohorte basado en una estructura de árbol de decisión que se programó en Microsoft® Excel. Este modelo es adecuado por su versatilidad y fácil interpretación(183) para la evaluación económica de diferentes alternativas terapéuticas frente a un episodio agudo de corta duración (< 1 año).

El modelo se basó en el seguimiento de la cohorte de nacidos en 2012 en su primer año de vida. Los datos epidemiológicos se estimaron en base a las hospitalizaciones registradas en el CMBD en niños menores de un año entre 2009 y 2011. Se realizó análisis de sensibilidad para evaluar el efecto que pueden tener los cambios de valor de parámetros utilizados en la simulación (riesgo de hospitalización, proporción de neonatos protegidos con anticuerpos maternos, proporción de neonatos infectados por sus padres). El impacto económico se calculó teniendo en cuenta la cobertura de vacunación alcanzada (50% y 100%). La medida económica que se utilizó fue la razón coste-beneficio.



Resultados y discusión

12. Resultados

12.1. Artículo 1

Fernández-Cano MI, Armadans Gil Ll, Martínez Gómez X, Campins Martí M. Incidence of whooping cough in Spain (1997-2010): an underreported disease.

Eur J Pediatr; 2014;173(6):721-726.

doi: 10.1007/s00431-013-2228-8

RESULTADOS PRINCIPALES

En España entre 1997 y 2010 la incidencia de hospitalización y de casos notificados al sistema EDO de tos ferina fue de 1,3 casos por 100.000 habitantes. La distribución de notificaciones y hospitalizaciones presentó un patrón cíclico similar. La incidencia de notificación osciló entre 0,99 casos por 100.000 en 1998 y 2,86 casos por 100.000 en 1997. La incidencia de hospitalización osciló entre 0,9 altas por 100.000 en 1998 y 2,5 altas por 100.000 en el 2000.

La mayor incidencia, tanto de notificaciones como de hospitalizaciones, se observó en niños menores de un año de edad, siendo la incidencia de notificación de 54 casos por 100.000 nacidos y la incidencia de hospitalización de 108,33 altas por 100.000 nacidos.

El porcentaje mínimo de infradeclaración por años osciló entre 3,8% (2004) y 22,8% (2001). El mayor porcentaje de infradeclaración se concentró en el grupo de niños menores de un año, con un valor global del 50%. En el resto de grupos de edad la incidencia de notificación fue entre 2 y 29 veces mayor que la de hospitalización.

Las tablas y figuras en las que se presentan los resultados detallados por año y por grupo de edad se pueden consultar en el artículo (Anexo II).

12.2. Artículo 2

Fernández-Cano MI, Armadans Gil Ll, Álvarez-Bartolomé M, Rodrigo-Pendás JA, Campins Martí M. Hospitalización por tos ferina en España (1997-2011).

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32(10):638-42.

doi: 10.1016/j.eimc.2013.11.006

RESULTADOS PRINCIPALES

Entre 1997 y 2011 se registraron en España 8.331 altas hospitalarias con diagnóstico de tos ferina. La incidencia global de hospitalizaciones por tos ferina fue de 1,3 casos por 100.000 habitantes, siendo los años 1997, 2000 y 2011 los de mayor incidencia de hospitalización por esta causa.

Las CCAA de Cataluña, Andalucía y Madrid registraron incidencias de hospitalización superiores a 1,5 por 100.000 habitantes. La ciudad autónoma de Ceuta registró una tasa de incidencia de 3 hospitalizaciones por 100.000 habitantes.

El 92% de las hospitalizaciones correspondieron a niños menores de un año de edad, con una incidencia de 115,2 hospitalizaciones por 100.000 nacidos.

Se registraron 47 defunciones, 37 (79%) en el grupo de menores de 3 meses y 6 (13%) en el grupo de mayores de 65 años. La letalidad más elevada se observó en mayores de 65 años, del 16,22%.

El coste estimado de una hospitalización por tos ferina fue de 1.841 euros, oscilando entre 751 y 116.052 euros. Por grupo de edad, los mayores de 65 años tuvieron la mediana de coste más elevada de la estancia hospitalaria (3.066 euros).

Las tablas y figuras en las que se presentan los resultados detallados se pueden consultar en el artículo (Anexo III).

12.3. Artículo 3

Fernández-Cano MI, Armadans Gil Ll, Campins Martí M. Cost-benefit of the introduction of new strategies for vaccination against pertussis in Spain: Cocooning and pregnant vaccination strategies.

Vaccine. 2015;33(19):2213-20.

doi:10.1016/j.vaccine.2015.03.045

RESULTADOS PRINCIPALES

En España, entre 2009 y 2011, la incidencia de hospitalización en niños menores de un año fue de 153,44 hospitalizaciones por 100.000 niños.

La reducción del riesgo de hospitalización sería de 42,1/100.000 con la estrategia de vacunación del nido y de 75,2/100.000 con la estrategia de vacunación de la embarazada.

El número necesario de padres a vacunar para prevenir una hospitalización de un niño menor de 1 año con la estrategia de vacunación del nido sería de 4.752 y para prevenir una muerte más de 900.000. Con la estrategia de vacunación de la embarazada habría que vacunar a 1.331 gestantes para prevenir una hospitalización y 200.000 para prevenir una muerte.

La razón de coste-beneficio fue más favorable para la estrategia de vacunación de la embarazada.

El impacto presupuestario de la implantación de la estrategia adicional de vacunación de las gestantes en base a los partos de 2012 (456.130 partos), sería de 7.652.091 euros si se vacunasen el 100% o de 3.826.045 euros si lo hiciesen el 50% de embarazadas. Con la estrategia del nido sería de 15.321.638 euros o 7.660.819 euros según la cobertura fuese del 100% o del 50% respectivamente.

Las tablas y figuras en las que se presentan los resultados detallados se pueden consultar en el artículo (Anexo IV).

13. *Discusión*

Epidemiología de la tos ferina

La incidencia global de la tos ferina en España en el período de estudio fue de 1,3 casos por 100.000 habitantes, siendo inferior a la reportada por otros países de nuestro entorno, a pesar de que las diferencias en los sistemas epidemiológicos, las coberturas de vacunación y los criterios utilizados en la definición de casos hacen compleja la comparación de tasas. En Europa, entre 2003 y 2007 se reportaron cifras en torno a 4,1 casos por 100.000 habitantes y superiores(183).

La mayor incidencia de tos ferina se observó en los niños menores de un año de edad, seguidos de los niños de 1 a 9 años. Estos resultados contrastan con los reportados por otros países desarrollados en los que se ha observado un aumento en la proporción de casos en adolescentes y adultos(184).

Infradeclaración de la tos ferina

Los resultados muestran que la tos ferina es una enfermedad infradeclarada a pesar de que su notificación sea obligatoria en España. Según los datos obtenidos, un 96% de los casos notificados se habrían hospitalizado, lo que hace evidente la magnitud de la infradeclaración, porque solo los casos de tos ferina graves requieren ingreso en centros hospitalarios. La mayoría de casos se tratan de forma ambulatoria o no se diagnostican por falta de sospecha al presentar formas clínicas atípicas, como sucede en adolescentes y adultos(39).

La infranotificación se concentró en el grupo de niños menores de un año, en los que se estimó en un porcentaje de infradeclaración del 50%. Estos resultados son concordantes con los obtenidos en otros estudios similares, donde se constató que las hospitalizaciones excedían a las notificaciones de casos de tos ferina en niños menores de un año en un 32% aproximadamente(185,186). Según diferentes estudios, la infradeclaración de la tos ferina es frecuente en los sistemas de vigilancia epidemiológica pasiva y se estima que la verdadera incidencia de tos ferina es al menos tres veces superior a los datos oficiales registrados (187). El CDC incluso estimó que la incidencia en población mayor de 65 años podría ser de 70 a 100 veces superior a la notificada(188).

El uso de los datos de las altas hospitalarias ha mostrado ser útil para estudiar la sensibilidad del sistema de vigilancia de enfermedades de declaración obligatoria. En EE.UU, mediante este sistema se detectó que un 41% de las hospitalizaciones por tos ferina no habían sido notificadas(189).

Una mayor sospecha diagnóstica de la tos ferina en adultos por parte de los sanitarios contribuiría a mejorar la sensibilidad del sistema EDO y a conocer la carga real de la enfermedad en nuestro país(190).

Hospitalizaciones

El grupo de edad más hospitalizado fueron los niños menores de un año de edad, con una incidencia de 115,2 hospitalizaciones por 100.000 nacidos. Las cifras son similares a las obtenidas en otros países con coberturas vacunales similares. En Europa (EU-VAC-NET)(191) el 70% de los niños menores de un año con tos ferina fueron hospitalizados. En Australia entre 1998-2009 la incidencia media de hospitalización fue de 151,6 casos por 100.000(192).

Los niños menores de 3 meses de edad fueron los que presentaron mayor incidencia de hospitalización y mayor mortalidad por tos ferina. Estos resultados coinciden con los publicados en otros países como EE.UU.(193) y Francia(194). La falta de inmunidad frente a la enfermedad originan que los cuadros más graves y muertes se den entre los menores de 3 meses de edad. La mediana de días de ingreso fue de 6 días, y de 9 días en los adultos. El coste de la estancia hospitalaria fue más elevado en pacientes mayores de 25 años (respecto a los de edad infantil). O'Brien y Caro reportaron una relación del 50% entre los costes de las hospitalizaciones de ambos grupos(195).

Conocer la epidemiología de los casos graves de tos ferina y su impacto clínico y económico ayuda a tomar decisiones sobre las estrategias de control a seguir para prevenirlos: los resultados obtenidos confirman la necesidad de modificar las estrategias de vacunación en España para lograr un control más efectivo de la tos ferina en los grupos más vulnerables. La vacunación del adolescente y del adulto, la estrategia del nido y de la embarazada entre las 27 y 36 semanas de gestación son las estrategias más recomendadas para protegerlos.

Análisis de coste-beneficio de dos estrategias adicionales de vacunación (Estrategia de vacunación de la embarazada vs estrategia del nido)

En la situación epidemiológica específica de España, la estrategia de vacunación de la embarazada resultaría más favorable que la estrategia del nido, en términos de número mínimo de personas a vacunar y de razón de coste beneficio para reducir las hospitalizaciones y muertes por tos ferina en niños menores de un año.

Diferentes estudios indican que la EVN es menos eficiente para reducir hospitalizaciones y muertes en lactantes en zonas con baja incidencia de infección(143)(196)(197). Por el contrario, en regiones con una alta morbilidad y mortalidad por tos ferina, redujo la mortalidad en lactantes menores de 6 meses en un 84%(137).

Los estudios de coste-efectividad recientes que comparan la EVE con la EVN obtienen resultados dispares. En Holanda, Westra et al.(131) y Lugnéer et al.(141) estimaron que la EVN resultaba más costo-efectiva que la EVE, aunque la EVN sería la intervención más costosa de implementar; sin embargo, en ambos estudios se tuvo en cuenta el número de casos de tos ferina evitados en adultos y el horizonte temporal fue superior. En EE.UU., Terranella et al.(144) obtuvieron que la EVE prevenía más casos, hospitalizaciones y muertes por tos ferina en niños menores de 1 año y resultó más costo-efectiva que la EVN.

En EE.UU.(120) y Reino Unido en 2012(121), para controlar el aumento de morbilidad y mortalidad en niños menores de un año de edad se introdujo la vacunación de las embarazadas entre las 28 y 38 semanas de gestación. En Reino Unido con una cobertura aproximada del 60% en 2013, se redujeron en un 78% los casos confirmados de tos ferina y en un 68% las hospitalizaciones en niños menores de 3 meses de edad con respecto al mismo período en 2012. La efectividad de la vacunación de las embarazadas se ha estimado en un 91% (IC 95%: 84-95%) para la protección de los niños menores de 3 meses de edad(126). Además esta medida se mostró segura, tanto para la madre como para el feto, sin que aumentara el riesgo de efectos adversos(125).

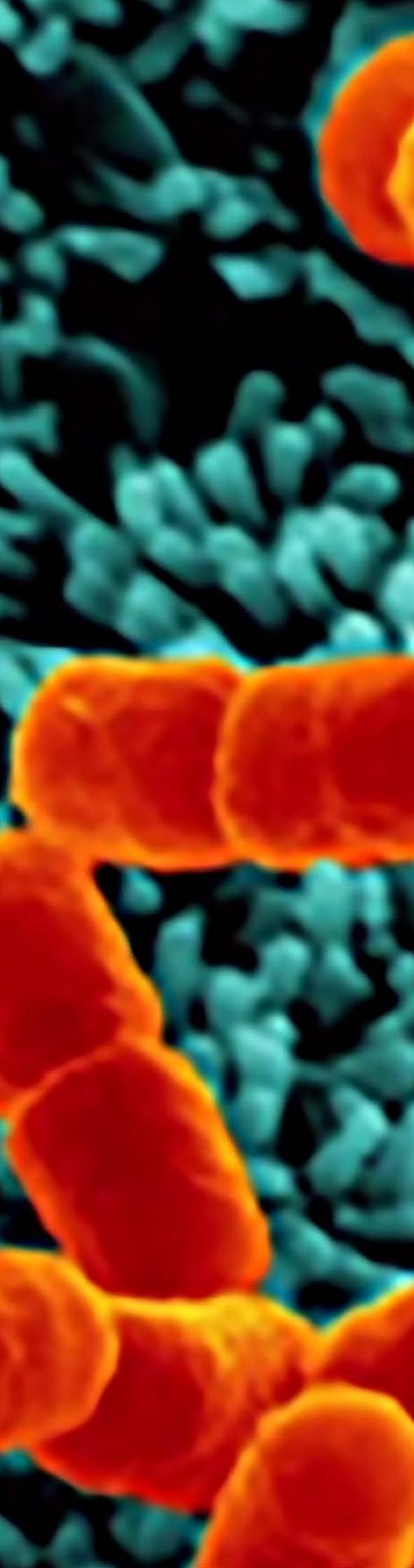
La principal limitación a considerar serían las coberturas vacunales. En España la cobertura de la vacunación antigripal en embarazadas es muy baja, alrededor del 13%(74). La incorporación de estrategias adicionales de vacunación a las gestantes y padres en la práctica asistencial debería implicar a obstetras y matronas, así como incluir campañas informativas que sensibilicen

a la población sobre la necesidad de adoptar medidas para proteger a los niños en los primeros meses de vida frente a la tos ferina. En Cataluña se inició la vacunación de gestantes en febrero de 2014 y progresivamente lo han hecho otras CC.AA.

Limitaciones

El análisis de los datos de las hospitalizaciones por tos ferina constituye un sistema de vigilancia epidemiológica sensible para los niños menores de un año debido al elevado porcentaje de casos graves de la enfermedad que requieren ingreso. A pesar de que podrían existir casos de tos ferina en este grupo de edad codificados como otros procesos respiratorios, la información de las altas hospitalarias es más precisa que los sistemas de vigilancia pasiva, porque no dependen de la decisión de notificar de los profesionales. En adolescentes y adultos, el menor porcentaje de casos graves, la falta de sospecha y la infradeclaración requieren que la vigilancia epidemiológica se realice mediante sistemas centinela en atención primaria.

La limitación en el análisis coste-beneficio se relaciona con las asunciones utilizadas en los cálculos cuando no se disponía de datos actuales.



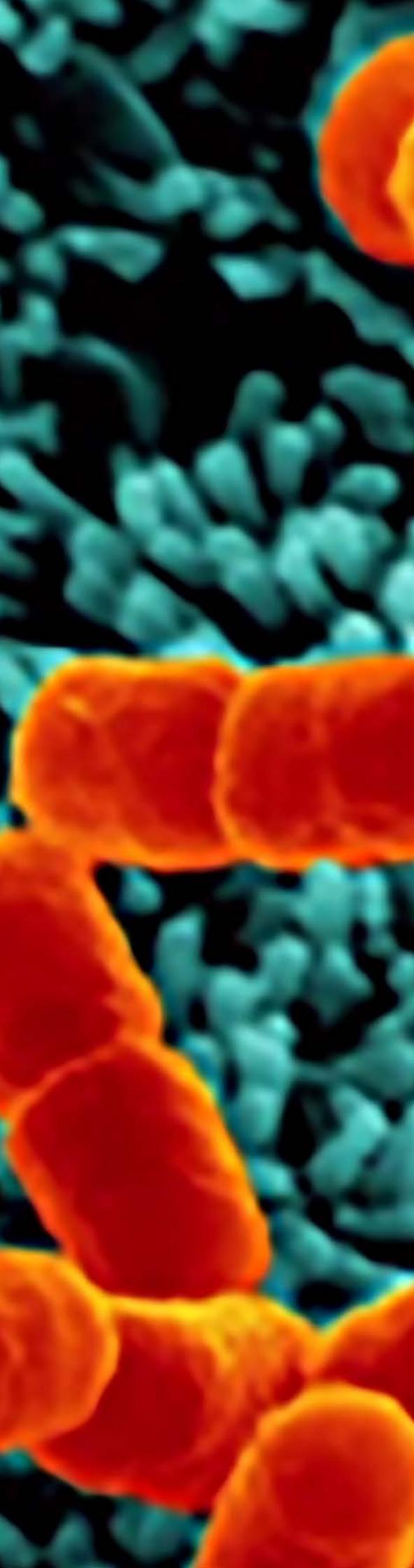
Conclusiones y recomendaciones

14. Conclusiones

- La incidencia global notificada de tos ferina en España resultó inferior a la reportada por otros países con sistemas pasivos de vigilancia epidemiológica similares.
- En España la tos ferina es una enfermedad infecciosa infranotificada al Sistema de Vigilancia de Enfermedades de Declaración Obligatoria.
- El análisis de los datos de las hospitalizaciones por tos ferina constituye un sistema de vigilancia epidemiológica sensible para los niños menores de un año debido al elevado porcentaje de casos de la enfermedad que requieren ingreso.
- La mayor incidencia de hospitalización y mortalidad por tos ferina se observó en los niños menores de 3 meses de edad.
- El coste acumulado de las hospitalizaciones por tos ferina de 1999 a 2011 ascendió a 16.756.014 euros, y el coste medio estimado de una hospitalización por tos ferina fue de 1.841 euros.
- El coste y la duración de la estancia hospitalaria fue más elevada en los adultos que en la población infantil.
- La reducción del riesgo absoluto de hospitalización por tos ferina en niños menores de un año sería mayor con la estrategia de vacunación de la embarazada que con la estrategia del nido.
- El número necesario de padres a vacunar para prevenir la hospitalización por tos ferina de un niño menor de un año es mayor para la estrategia de vacunación del nido que para la estrategia de vacunación de la embarazada.
- El número necesario de padres a vacunar para prevenir la muerte por tos ferina de un niño menor de un año es mayor para la estrategia de vacunación del nido que para la estrategia de vacunación de la embarazada.
- El análisis coste-beneficio resulta más favorable para la estrategia adicional de vacunación de la embarazada en el tercer trimestre de gestación que para la estrategia del nido en la situación epidemiológica actual de España.

15. Recomendaciones para la práctica clínica

- Complementar la vigilancia epidemiológica con un sistema de vigilancia activo tipo centinela en un grupo de hospitales y centros de atención primaria de referencia para conocer la magnitud real de la infección por tos ferina en España.
- Sensibilizar a los pediatras y médicos de familia para que tengan un mayor grado de sospecha diagnóstica de la tos ferina y de la importancia de notificar los casos al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria.
- Incorporar estrategias adicionales de vacunación para proteger a los niños menores de un año de edad, como la vacunación de la embarazada, tal como se ha hecho ya en Cataluña y se está implantando en el resto de Comunidades Autónomas.
- Realizar estudios adicionales de coste-efectividad para guiar la toma de decisiones de las autoridades sanitarias para evitar hospitalizaciones y muertes por tos ferina.



Bibliografía

16. Bibliografía

1. Kiple KF. The Cambridge world history of human disease. Cambridge: Cambridge University Press; 1993.
2. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. 22a ed. Madrid: Espasa Calpe; 2001.
3. Versteegh FG, Schellekens JF, Fleer A, Roord JJ. Pertussis: a concise historical review including diagnosis, incidence, clinical manifestations and the role of treatment and vaccination in management. *Rev Med Microbiol.* 2005;16(3):79–89.
4. Cherry JD. Pertussis in the preantibiotic and prevaccine era, with emphasis on adult pertussis. *Clin Infect Dis.* 1999;28 Suppl 2:S107–11.
5. Ledermann D. W. Breve historia de la Bordetella pertussis, una elusiva damisela. *Rev chil infect.* 2004;21(3):241–6.
6. No authors. Pertussis. *JAMA.* 1967;202(4):357–8.
7. Liang Y, Salim AM, Wu W, Kilgore PE. Chao Yuanfang: Imperial Physician of the Sui Dynasty and an Early Pertussis Observer? *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(1):ofw017.
8. Camaño R Faus F BM. El gran catharro de 1580 ¿gripe o pertussis? *Asclepio.* 2005;57(2):45–58.
9. Aslanabadi A, Ghabili K, Shad K, Khalili M, Sajadi MM. Emergence of whooping cough: Notes from three early epidemics in Persia. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(12):1480–4.
10. Nobelprize.org. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1919 - Jules Bordet [Internet]. 1919 [consultado 30 jun 2016]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1919/
11. Manclark CR, Cowell JL. Pertussis. In: Germanier R, editor. *Bacterial Vaccines.* London: Academic Press, Inc; 1984. p. 69–101.
12. Banfi A. Coqueluche : tratamiento y complicaciones. *Rev Chil Pediatría.* 1975;46(3):287–90.

13. Ayuntamiento de Barcelona. Itineraris Tibidabo. Barcelona: Ayuntamiento de Barcelona; p. 29. [consultado 30 jun 2016]. Disponible en : http://www.bcn.cat/arxiu/publicacions/pdf/itinerari_tibidabo.pdf
14. Geier D, Geier M. The true story of pertussis vaccination: a sordid legacy? *J Hist Med Allied Sci.* 2002;57(3):249–84.
15. Marks HM. The Kendrick-Eldering-(Frost) pertussis vaccine field trial. *J R Soc Med.* 2007;100(5):242–7.
16. Shapiro-Shapin CG. Pearl Kendrick, Grace Eldering, and the pertussis vaccine. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(8):1273–8.
17. Geier DA, Geier MR. An analysis of the occurrence of convulsions and death after childhood vaccination. *Toxicol Mech Methods.* 2002;12(1):71–8.
18. Sato Y, Kimura M, Fukumi H. Development of a pertussis component vaccine in Japan. *Lancet.* 1984;1(8369):122–6.
19. Miller DL, Ross EM, Alderslade R, Bellman MH, Rawson NS. Pertussis immunisation and serious acute neurological illness in children. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282(6276):1595–9.
20. Peña-Rey I MM V. Situación de la tos ferina en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España. Madrid; 2009. [consultado 30 jun 2015]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Informatosferinajunio2009.pdf>
21. Amela C. Epidemiología de las Enfermedades Incluidas en un Programa de Vacunación. Sociedad Española de Epidemiología, editor. Madrid: EMISA; 2004.
22. Comité Asesor de Vacunas. Manual de Vacunas en línea de la AEP [internet]. 2014th ed. Madrid: AEP; 2014 [consultado 30 jun 2016]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>

23. National Center for Biotechnology Information. Taxonomy [Internet]. U.S. National Library of Medicine [consultado 30 jun 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=LinkOut&id=520&lvl=3&srchmode=1&keep=1&unlock>
24. Murray PR, Rosenthal K S, Pfaller MA. Bordetella. In: Mosby E, editor. *Microbiología Médica*. Barcelona: Elsevier España SL; 2009. p. 351.
25. Brooks G. Haemophilus, Bordetella, Brucella y Francisella. Jawetz, Melnick y Adelberg *Microbiología Médica*. 26th ed. McGraw-Hill; 2014. p. 268–70.
26. Hellwig SMM, Rodriguez ME, Berbers G a M, van de Winkel JGJ, Mooi FR. Crucial role of antibodies to pertactin in Bordetella pertussis immunity. *J Infect Dis*. 2003;188(5):738–42.
27. Hewlett EL, Burns DL, Cotter PA, Harvill ET, Merkel TJ, Quinn CP, et al. Pertussis Pathogenesis--What We Know and What We Don't Know. *J Infect Dis*. 2014;209(7):982–5.
28. Hegerle N, Guiso N. Bordetella pertussis and pertactin-deficient clinical isolates: lessons for pertussis vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(9):1135–46.
29. Pawloski LC, Queenan a. M, Cassidy PK, Lynch a. S, Harrison MJ, Shang W, et al. Prevalence and molecular characterization of pertactin-deficient Bordetella pertussis in the United States. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21(2):119–25.
30. Bodilis H, Guiso N. Virulence of pertactin-negative Bordetella pertussis isolates from infants, France. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(3):471–4.
31. World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper – August 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90(35):433–60.
32. Vink MA, Bootsma MCJ, Wallinga J. Serial intervals of respiratory infectious diseases: a systematic review and analysis. *Am J Epidemiol*. 2014;180(9):865–75.
33. Spector TB, Maziarz EK. Pertussis. *Med Clin North Am*. 2013;97(4):537–52, ix.
34. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to Bordetella pertussis and other Bordetella subspecies. *Clin. Microbiol. Rev*. 2005;18(2):326–82.

35. Cornia PB, Hersh AL, Lipsky BA, Newman TB. Does This Coughing Adolescent or Adult Patient Have Pertussis ? JAMA. 2010;304(8):890–6.
36. Uriona Tuma SM, Martínez Gómez X, Campins Martí M, Codina Grau G, Ferrer Marcelles A, Rodrigo Pendás JÁ, et al. Estudio de contactos de casos pediátricos de tos ferina en un hospital de tercer nivel de Barcelona. Med Clin (Barc). 2013;141(9):376–81.
37. Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. Vaccine. 2013;31(4):618–25.
38. Halperin SA, Wang EE, Law B, Mills E, Morris R, Déry P, et al. Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991-1997: report of the Immunization Monitoring Program--Active (IMPACT). Clin Infect Dis. 1999;28(6):1238–43.
39. von König CHW, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. Lancet Infect Dis. 2002;2(12):744–50.
40. Rocha G, Soares P, Soares H, Pissarra S, Guimarães H. Pertussis in the Newborn: certainties and uncertainties in 2014. Paediatr Respir Rev. 2014;16:112–8.
41. World Health Organization. Department of Vaccines and Biologicals. WHO – recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva: WHO; 2003 [consultado 20 jul 2015]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68334/1/WHO_VB_03.01_eng.pdf?ua1
42. Faulkner A, Skoff T, Martin S, Cassidy P, ML T, Liang J, et al. Chapter10: Pertussis. In: Centers for Disease Control and Prevention, editor. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2011 [consultado 20 jul 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt10-pertussis.pdf>
43. Centers for Disease Control and Prevention. National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS). Pertussis / Whooping Cough (Bordetella pertussis) 2014 Case Definition [Internet]. 2015 [consultado 24 ago 2015]. Disponible en: <http://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/pertussis/case-definition/2014/>.

44. Zouari A, Smaoui H, Kechrid A. The diagnosis of pertussis: which method to choose? *Crit Rev Microbiol.* 2012;38(2):111–21.
45. Wendelboe AM, Van Rie A. Diagnosis of pertussis: a historical review and recent developments. *Expert Rev Mol Diagn.* 2006;6(6):857–64.
46. Andre P, Caro V, Njamkepo E, Wendelboe AM, Van Rie A, Guiso N. Comparison of serological and real-time PCR assays to diagnose *Bordetella pertussis* infection in 2007. *J Clin Microbiol.* 2008;46(5):1672–7.
47. Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatr Respir Rev.* 2008;9(3):201–2.
48. Guiso N, Berbers G, Fry NK, He Q, Riffelmann M, Wirsing von König CH. What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30(3):307–12.
49. Tondella ML, Carlone GM, Messonnier N, Quinn CP, Meade BD, Burns DL, et al. International *Bordetella pertussis* assay standardization and harmonization meeting report. *Vaccine.* 2009;27(6):803–14.
50. Xing D, Wirsing von König CH, Newland P, Riffelmann M, Meade BD, Corbel M, et al. Characterization of reference materials for human antiserum to pertussis antigens by an international collaborative study. *Clin Vaccine Immunol.* 2009;16(3):303–11.
51. Giammanco A, Nardone A, Pebody R, Kafatos G, Andrews N, Chiarini A, et al. European Sero-Epidemiology Network 2: standardisation of immunoassay results for pertussis requires homogeneity in the antigenic preparations. *Vaccine.* 2008;26(35):4486–93.
52. Tiwari T, Murphy T V, Moran J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR.* 2005;54(RR-14):1–16.
53. Altunaiji SM, HKukuruzovic R, Curtis NC, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Evid.-Based Child Health.* 2012;7(3):893–956.
54. Wilson KE, Cassiday PK, Popovic T, Sanden GN. *Bordetella pertussis* Isolates with a Heterogeneous Phenotype for Erythromycin Resistance. *J Clin Microbiol.* 2002;40(8):2942–4.

55. Sintchenko V, Brown M, Gilbert GL. Is *Bordetella pertussis* susceptibility to erythromycin changing? MIC trends among Australian isolates 1971-2006. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(5):1178–9.
56. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(2):787–92.
57. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerios de Sanidad Asuntos Sociales e Igualdad. Medicamentos de uso humano - Vacunas [Internet]. 2015 [consultado 10 sep 2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/home.htm>
58. Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine.* 1998;16(20):1907–16.
59. Cherry JD, Gornbein J, Heininger U, Stehr K. A search for serologic correlates of immunity to *Bordetella pertussis* cough illnesses. *Vaccine.* 1998;16(20):1901–6.
60. Plotkin SA. The pertussis problem. *Clin Infect Dis.* 2014;58(6): 830–3.
61. Zhang L, Prietsch SOM, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;9:CD001478.
62. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(5 Suppl):S58–61.
63. Meyer CU, Habermehl P, Knuf M, Hoet B, Wolter J, Zepp F. Immunogenicity and reactogenicity of acellular pertussis booster vaccines in children: Standard pediatric versus a reduced-antigen content formulation. *Hum Vaccin.* 2008;4(3):203–9.
64. Ward JI, Cherry JD, Chang S-J, Partridge S, Lee H, Treanor J, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2005 13;353(15):1555–63.
65. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2015 global summary [Internet]. 2015 [consultado 21 jul 2015]. Disponible en: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules

66. U.S Department of Health and Human Services. Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years, United States, 2014. Centers for Disease Control and Prevention. 2014 [consultado 21 jul 2015]. Disponible en : <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf>
67. Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide [Internet]. 2015 [consultado 21 jul 2015]. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-12-eng.php#tab1>
68. Wood N, Siegrist C-A. Neonatal immunization: where do we stand? *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(3):190-5.
69. Conyn M ; van der Maas N ; Moi F. Control of whooping cough in the Netherlands-Optimisation of the vaccination policy. Bilthoven; 2012 [consultado 21 jul 2015]. Disponible en: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/215121002.pdf>
70. Siegrist C-A. Blame vaccine interference, not neonatal immunization, for suboptimal responses after neonatal diphtheria, tetanus, and acellular pertussis immunization. *J Pediatr.* 2008;153(3):305-7.
71. Campbell P, McIntyre P, Quinn H, Hueston L, Gilbert GL, McVernon J. Increased population prevalence of low pertussis toxin antibody levels in young children preceding a record pertussis epidemic in Australia. *PLoS One.* 2012;7(4):e35874.
72. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud Servicios Sociales e Igualdad. Calendario de vacunaciones sistémicas recomendado (2015) [Internet]. 2015 [consultado 16 jul 2015]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2015.pdf>
73. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Calendario común de vacunación infantil [Internet]. 2016 [consultado 9 jul 2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2017.pdf>

74. 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 [consultado 2 ene 2015]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/TosFerina.pdf>
75. Anderson RM. The concept of herd-immunity and the design of community-based immunization programs. *Vaccine*. 1992;10(13):928–35.
76. World Health Organization. UNICEF. Estimated of national immunization coverage [Internet] [consultado 12 sep 2015]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/routine/coverage/en/index4.html
77. Kanitz EE, Wu L a, Giambi C, Strikas R a, Levy-Bruhl D, Stefanoff P, et al. Variation in adult vaccination policies across Europe: an overview from VENICE network on vaccine recommendations, funding and coverage. *Vaccine*. 2012;30(35):5222–8.
78. Ministerio Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Coberturas de vacunación. Datos estadísticos [Internet]. 2015 [consultado 21 jul 2015]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>
79. Arteagoitia Axpe JM. I Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco. [monografía en Internet] 1ª ed. Vitoria-Gasteiz: Vasco SC de P del G, editor; 2011 [consultado 20 jul 2015]. Disponible en: http://www.euskadi.eus/r332288/es/contenidos/informacion/vacunas_epidem/es_4330/adjuntos/seroprevalencia.pdf
80. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine*. 2003;21(17-18):2003–14.
81. Ray P, Hayward J, Michelson D, Lewis E, Schwalbe J, Black S, et al. Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(9):768–73.
82. Lateef TM, Johann-Liang R, Kaulas H, Hasan R, Williams K, Caserta V, et al. Seizures, encephalopathy, and vaccines: experience in the national vaccine injury compensation program. *J Pediatr*. 2015;166(3):576–81.

83. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Nicklas R a, Bernstein DI, Blessing-Moore J, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):25–43.
84. Li W-C, Wu T-Z, Huang Y-C, Huang L-M. Boostrix: a reduced-dose acellular pertussis vaccine for use in adolescents and adults. *Expert Rev Vaccines.* 2009;8(10):1317–27.
85. U.S. Department of Health and Human Services. The Annual Report of the State of the National Vaccine Plan 2014. [Internet]. 2014 [consultado 30 jun 2015]. Disponible en: http://www.hhs.gov/nvpo/vacc_plan/annual-report2014/nationalvaccineplan2014.pdf
86. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill H a, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(17):1760–9.
87. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis. In: Hamborsky J, Kroger AWS, editor. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.* 13th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2015.
88. Brooks GF, Buchanan TM. Pertussis in the United States. *J Infect Dis.* 122(1):123–5.
89. World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2010;40(85):385–400.
90. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet.* 2010;375(9730):1969–87.
91. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt H-J. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(3):449–86.
92. Centers for Diseases Control and Prevention. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Division of Bacterial Diseases. 2012 Final Pertussis Surveillance Report. [internet]. 2013 [consultado 22 nov 2013]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/pertussis/downloads/pertussis-surveillance-report.pdf>

93. Centers for Diseases Control and Prevention. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Division of Bacterial Diseases. 2013 Provisional Pertussis Surveillance Report. [internet]. 2014 [consultado 24 jul 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/pertussis/downloads/pertussis-surveillance-report.pdf>
94. Centers for Diseases Control and Prevention. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Division of Bacterial Diseases. 2014 Provisional Pertussis Surveillance Report. [internet]. 2015 [consultado 24 jul 2015]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pertussis/downloads/pertuss-surv-report-2014.pdf>
95. European Center for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2014-vaccine-preventable diseases. [internet]. Stockholm; 2013 [consultado 18 may 2015]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/AER-2014-VPD-FINAL.pdf>
96. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Situación de la tos ferina en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España [Internet]. 2009 [consultado 2015 Oct 5]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Informetosferinajunio2009.pdf>
97. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII. Informe sobre la situación de la Tos ferina en España, 1998-2014. Madrid; 2015. [consultado 30 jun 2015]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/Informe_de_Tosferina_Espana_1998-2014.pdf
98. Mooi FR, de Greeff SC. The case for maternal vaccination against pertussis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(9):614–24.
99. Sheridan SL, Frith K, Snelling TL, Grimwood K, McIntyre PB, Lambert SB. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular pertussis vaccine: recent epidemiology. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(9):1081–106.
100. Campins-Martí M, Cheng HK, Forsyth K, Guiso N, Halperin S, Huang LM, et al. Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunisation: rationale and strategies for consideration. *Vaccine.* 2001;20(5-6):641–6.

101. Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012--the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med.* 2012;367(9):785-7.
102. Hewlett EL, Edwards KM. Clinical practice. Pertussis--not just for kids. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1215-22.
103. Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-de Miguel A, González-Romo F, Moraga-Llop FA, Arístegui-Fernández J, et al. Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tos ferina. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(4):240-53.
104. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, Johnson DR, Greenberg DP, Kirkland KB, et al. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(11):1257-60.
105. Kovarik J, Siegrist C-A. Optimization of vaccine responses in early life: The role of delivery systems and immunomodulators. *Immunol Cell Biol.* 1998;76(3):222-36.
106. Van Savage J, Decker MD, Edwards KM, Sell SH, Karzon DT. Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response. *J Infect Dis.* 1990;161(3):487-92.
107. Wood N, McIntyre P, Marshall H, Robertson D. Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(3):209-15.
108. Halasa NB, O'Shea A, Shi JR, LaFleur BJ, Edwards KM. Poor Immune Responses to a Birth Dose of Diphtheria, Tetanus, and Acellular Pertussis Vaccine. *J Pediatr.* 2008;153(3):327-32.
109. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, et al. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the. *J Pediatr.* 2008;152:655-60, 660.e1.
110. Belloni C, De Silvestri A, Tinelli C, Avanzini M a, Marconi M, Strano F, et al. Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth. *Pediatrics.* 2003;111(5):1042-5.

111. Westra T a, de Vries R, Tamminga JJ, Sauboin CJ, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis of various pertussis vaccination strategies primarily aimed at protecting infants in the Netherlands. *Clin Ther*. 2010;32(8):1479–95.
112. Scuffham P a, McIntyre PB. Pertussis vaccination strategies for neonates - An exploratory cost-effectiveness analysis. *Vaccine*. 2004;22(21-22):2953–64.
113. Beigi RH, Fortner KB, Munoz FM, Roberts J, Gordon JL, Han HH, et al. Maternal immunization: opportunities for scientific advancement. *Clin Infect Dis*. 2014;59 Suppl 7:S408–14.
114. Vilajeliu A, Urbiztondo L, Martínez M, Batalla J, Cabezas C. Vacunació de les dones embarassades contra la tos ferina a catalunya. Barcelona; 2014 [consultado 2 ene 2014]. Disponible en: <http://www.canalsalut.gencat.cat/>.
115. Shakib JH, Ralston S, Raissy HH, Stoddard GJ, Edwards KM, Byington CL. Pertussis antibodies in postpartum women and their newborns. *J Perinatol*. 2010;30(2):93–7.
116. Heininger U, Riffelmann M, Bar G, Rudin C, von König C-HW. The protective role of maternally derived antibodies against *Bordetella pertussis* in young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(6):695–8.
117. Leuridan E, Hens N, Peeters N, de Witte L, Van der Meeren O, Van Damme P. Effect of a Pre-pregnancy Pertussis Booster Dose on Maternal Antibody Titers in Young Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):608–10.
118. Healy CM, Rench M a, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis*. 2013;56(4):539–44.
119. 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 Immuniza. *MMWR*. 2011;60(41):1424–6.
120. 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--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR*. 2013;62(7):131–5.

121. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Temporary programme of pertussis (whooping cough) vaccination of pregnant women, September 27th 2012. [Internet]. 2012 [consultado 30 jun 2015]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/126972/CMO-Pertussis-27-09-2012-FINAL.pdf
122. The Pertussis Guidelines Group of the Public Health Medicine Communicable Disease. Guidelines for the Public Health Management of Pertussis. Public Health Medicine Communicable Disease Group HSE. October 2013. [Internet]. 2013 [consultado 30 jun 2015]. Disponible en: <https://www.hpsc.ie/A-Z/VaccinePreventable/PertussisWhoopingCough/InformationforHealthcareWorkers/File,13577,en.pdf>
123. Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination de l'adulte: Vaccination anticoquelucheuse [Internet]. 2013 [consultado 3 dic 2015]. Disponible en: <http://www.health.belgium.be/eportal/Aboutus/relatedinstitutions/SuperiorHealthCouncil/publications/factsheets-vaccination/index.htm?fodnlang=fr#.VmGUEIQ7SUG>
124. Pertussis: Halting the epidemic by protecting infants. [Internet]. Best Practice Journal. 2013 [consultado 3 dic 2015]. Disponible en: <http://www.bpac.org.nz/BPJ/2013/March/docs/BPJ51-pages-34-38.pdf>
125. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*. 2014;349:g4219.
126. 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; 6736:1-8.
127. Housey M, Zhang F, Miller C, Lyon-Callo S, McFadden J, Garcia E, et al. Vaccination with tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine of pregnant women enrolled in Medicaid--Michigan, 2011-2013. *MMWR*. 2014;63(38):839-42.
128. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, Klein NP, Cheetham TC, Naleway AL, et al. Maternal Tdap vaccination: Coverage and acute safety outcomes in the vaccine safety datalink, 2007-2013. *Vaccine*. 2016;34(7):968-73.

129. Koepke R, Kahn D, Petit AB, Schauer SL, Hopfensperger DJ, Conway JH, et al. Pertussis and Influenza Vaccination Among Insured Pregnant Women — Wisconsin, 2013-2014. *MMWR*. 2015;64(27):746–50.
130. Laenen J, Roelants M, Devlieger R, Vandermeulen C. Influenza and pertussis vaccination coverage in pregnant women. *Vaccine*. 2015;33(18):2125–31.
131. Westra TA, de Vries R, Tamminga JJ, Sauboin CJ, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis of various pertussis vaccination strategies primarily aimed at protecting infants in the Netherlands. *Vaccine*. 2010;32(8):1479–95.
132. de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof a, Verbakel JMM, Peeters MF, Heuvelman CJ, et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis*. 2010;50(10):1339–45.
133. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret DD, Gaudelus J, Gerber M, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(4):293–9.
134. Castagnini LA, Healy CM, Rench MA, Wootton SH, Munoz FM, Baker CJ. Impact of maternal postpartum tetanus and diphtheria toxoids and acellular pertussis immunization on infant pertussis infection. *Clin Infect Dis*. 2012;54(1):78–84.
135. de Greeff SC, de Melker HE, Westerhof A, Schellekens JFP, Mooi FR, van Boven M. Estimation of household transmission rates of pertussis and the effect of cocooning vaccination strategies on infant pertussis. *Epidemiology*. 2012;23(6):852–60.
136. Williams WW, Lu P-J, O'Halloran A, Kim DK, Grohskopf LA, Pilishvili T, et al. Surveillance of Vaccination Coverage Among Adult Populations - United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2016;65(1):1–36.
137. World Health Organization. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). Pertussis working group. Background paper. April 2014. CCV, Geneva; [consultado 2 ene 2014]. Disponible: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/SAGEyellowbook april 2014.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/SAGEyellowbook%20april%202014.pdf?ua=1).
138. Quinn HE, Snelling TL, Habig A, Chiu C, Spokes PJ, McIntyre PB. Parental Tdap boosters and infant pertussis: a case-control study. *Pediatrics*. 2014;134(4):713–20.

139. California Department of Public Health. Pertussis report, April 24, 2012. 2012 [consultado 19 jun 2012].Disponible en: <http://www.cdph.ca.gov/programs/Immunize/Documents/PertussisReport2012-04-24.pdf>
140. Coudeville L, Van Rie A, Getsios D, Caro JJ, Crépey P, Nguyen VH. Adult vaccination strategies for the control of pertussis in the United States: an economic evaluation including the dynamic population effects. *PLoS One*. 2009;4(7):e6284.
141. Lugné AK, van der Maas N, van Boven M, Mooi FR, de Melker HE. Cost-effectiveness of targeted vaccination to protect new-borns against pertussis: comparing neonatal, maternal, and cocooning vaccination strategies. *Vaccine*. 2013;31(46):5392–7.
142. Lee GM, Lebaron C, Murphy T V, Lett S, Schauer S, Lieu TA. Pertussis in adolescents and adults: should we vaccinate? *Pediatrics*. 2005;115(6):1675–84.
143. Skowronski DM, Janjua NZ, Tsafack EPS, Ouakki M, Hoang L, De Serres G. The number needed to vaccinate to prevent infant pertussis hospitalization and death through parent cocoon immunization. *Clin Infect Dis*. 2012;54(3):318–27.
144. Terranella A, Asay GRB, Messonnier ML, Clark TA, Liang JL. Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis. *Pediatrics*. 2013;131(6):e1748–56.
145. Forsyth KD, Campins-Marti M, Caro J, Cherry JD, Greenberg D, Guiso N, et al. New pertussis vaccination strategies beyond infancy: recommendations by the global pertussis initiative. *Clin Infect Dis*. 2004;39(12):1802–9.
146. Elam-Evans LD, Yankey D, Jeyarajah J, Singleton JA, Curtis RC, MacNeil J, et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years--United States, 2013. *MMWR*. 2014;63(29):625–33.
147. Skoff TH, Cohn AC, Clark TA, Messonnier NE, Martin SW. Early Impact of the US Tdap vaccination program on pertussis trends. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(4):344–9.
148. ECDC European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine Schedule. Recommended immunisations for pertussis. [Internet]. 2015 [consultado 1 jul 2015]. Disponible en: <http://vaccine.schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>

149. Quinn HE, McIntyre PB. The impact of adolescent pertussis immunization, 2004-2009: lessons from Australia. *Bull World Health Organ.* 2011;89(9):666-74.
150. Millier A, Aballea S, Annemans L, Toumi M, Quilici S. A critical literature review of health economic evaluations in pertussis booster vaccination. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2012;12(1):71-94.
151. Fabricius G, Bergero PE, Ormazabal ME, Maltz AL, Hozbor DF. Modelling pertussis transmission to evaluate the effectiveness of an adolescent booster in Argentina. *Epidemiol Infect.* 2013;141(4):718-34.
152. Rozenbaum MH, De Cao E, Westra TA, Postma MJ. Dynamic models for health economic assessments of pertussis vaccines: what goes around comes around. *Expert Rev Vaccines.* 2012;11(12):1415-28.
153. Forsyth KD, Wirsing von Konig C-H, Tan T, Caro J, Plotkin S. Prevention of pertussis: Recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine.* 2007;25(14):2634-42.
154. Zepp F, Heininger U, Mertsola J, Bernatowska E, Guiso N, Roord J, et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(7):557-70.
155. Ward JI, Cherry JD, Chang S-J, Partridge S, Keitel W, Edwards K, et al. 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;43(2):151-7.
156. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine in Adults Aged 65 Years and Older - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR.* 2012;61:468-70.
157. Purdy KW, Hay JW, Botteman MF, Ward JI. Evaluation of strategies for use of acellular pertussis vaccine in adolescents and adults: a cost-benefit analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39(1):20-8.

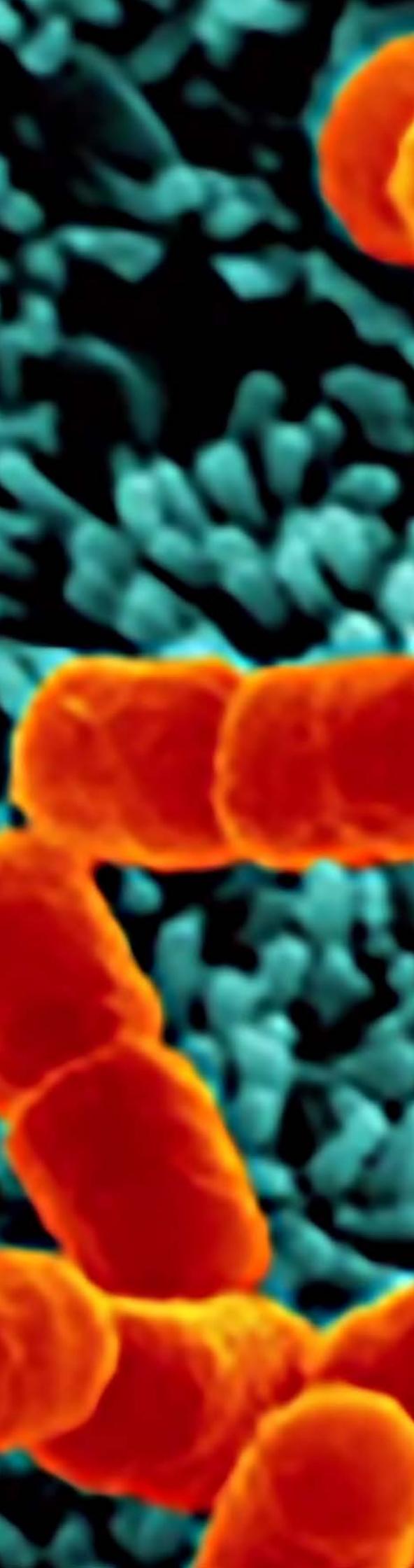
158. Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2011;60(RR-7):1–45.
159. Maltezou HC, Poland GA. Vaccination policies for healthcare workers in Europe. *Vaccine*. 2014;32(38):4876–80.
160. Higa F, Haranaga S, Tateyama M, Hibiya K, Yamashiro T, Nakamatsu M, et al. Assessment of serum anti-Bordetella pertussis antibody titers among medical staff members. *Jpn J Infect Dis*. 2008;61(5):371–4.
161. Hashemi SH, Ranjbar M, Hajilooi M, Seif-Rabiei M-A, Bolandi M, Moghimi J. Seroprevalence of Immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin among asymptomatic medical students in the west of Iran: a cross sectional study. *BMC Infect Dis*. 2009;9:58.
162. Urbiztondo L, Broner S, Costa J, Rocamora L, Bayas JM, Campins M, et al. Seroprevalence study of B. pertussis infection in health care workers in Catalonia, Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):293–7.
163. Maltezou HC, Ftika L, Theodoridou M. Nosocomial pertussis in neonatal units. *J Hosp Infect*. 2013;85(4):243–8.
164. Calugar A, Ortega-Sánchez IR, Tiwari T, Oakes L, Jahre JA, Murphy T V. Nosocomial pertussis: costs of an outbreak and benefits of vaccinating health care workers. *Clin Infect Dis*. 2006;42(7):981–8.
165. Greer AL, Fisman DN. Keeping Vulnerable Children Safe from Pertussis: Preventing Nosocomial Pertussis Transmission in the Neonatal Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(11):1084–9.
166. Vaqué Rafart J ; Domínguez García A. Vigilancia epidemiológica. Investigación de brotes epidémicos. In: Masson E, editor. *Piédrola Gil Medicina Preventiva y Salud Pública*. 11th ed. Barcelona; 2008. p. 221–35.
167. Guiso N, Wirsing von König C-H, Forsyth K, Tan T, Plotkin SA. The Global Pertussis Initiative: report from a round table meeting to discuss the epidemiology and detection of pertussis, Paris, France, 11-12 January 2010. *Vaccine*. 2011;29(6):1115–21.

168. European Center for Disease Control (ECDC) [Sede web]. Función del ECDC. [consultado 19 jun 2016]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/es/eaad/antibiotics-about/ecdc-role/Pages/ecdc-role.aspx>
169. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica. Boletín Oficial del Estado, nº 21, (24-1-1996).
170. Ministerio de Sanidad y Consumo. Resolución de 22 de diciembre de 1981, de la Dirección General de Salud Pública por la que se modifica la lista de enfermedades de declaración obligatoria. España: Boletín Oficial del Estado, nº 13, (15-1- 1982).
171. Consejo de las Comunidades Europeas. Comisión de las Comunidades Europeas. Tratado de la Unión Europea. Bruselas: Oficina de Publicaciones oficiales de las Comunidades Europeas; 1992 [consultado 15 ene 2015]. Disponible en: http://europa.eu/eu-law/decision-making/treaties/pdf/treaty_on_european_union/treaty_on_european_union_es.pdf
172. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo., por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, modalidades de declaración y enfermedades endémicas de ámbito regional. Boletín Oficial del Estado, nº65, (17-3-2015).
173. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la red nacional de vigilancia epidemiológica. Madrid; 2013 [consultado 5 sep 2015]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/PROTOCOLOS_RENAVE.pdf
174. Ministerio de Sanidad Política. Clasificación Internacional de Enfermedades. 9a revisión. [Internet]. 2012 [consultado 30 Jun 2015]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CIE9MC_8ed.pdf
175. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Explotación estadística del Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios. Notas Metodológicas. 2011 [consultado 30 Jun 2015]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/NORMAGR2011/norma_estatal_2011_notas_metod.pdf

176. Ministerio de Sanidad y Consumo. Análisis y desarrollo de los GDR en el Sistema Nacional de Salud. [Internet]. Madrid; 1999 [consultado 30 jun 2015]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/analisis.pdf>
177. Herrador Z, Gherasim A, Jimenez BC, Granados M, San Martín JV, Aparicio P. Epidemiological Changes in Leishmaniasis in Spain According to Hospitalization-Based Records, 1997–2011: Raising Awareness towards Leishmaniasis in Non-HIV Patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(3):1–14.
178. Barba R, Emilio Losa J, Guijarro C, Zapatero A. Fiabilidad del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica. *Med Clin (Barc).* 2006;127(7):255–7.
179. Rodríguez-Rieiro C, Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, López de Andrés A, Jimenez-Trujillo I, Gil de Miguel A, et al. Pandemic influenza hospitalization in Spain (2009): incidence, in-hospital mortality, comorbidities and costs. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(4):443–7.
180. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. ORDRE SLT/42/2012, de 24 de febrer, per la qual es regulen els supòsits i conceptes facturables i s'aproven els preus públics corresponents als serveis que presta l'Institut Català de la Salut. España; 2012 [consultado 2 ene 2014]. Disponible en: <http://portaldogc.gencat.cat/utillsEADOP/PDF/6079/1227866.pdf>
181. Instituto Nacional de Estadística. INEbase. Instituto Nacional de Estadística. Cifras de población y Censos Demográficos [Internet]. [Consultado: 2011 Sep 20]. Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_cifraspob.htm
182. Hay JW. Evaluation and review of pharmacoeconomic models. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(9):1867–80.
183. European Centers for Disease Control and Prevention. EUVAC.NET (2009). Pertussis surveillance report 2003-2007. 2009 [consultado 30 Jun 2016]. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/pertussis_report_2003-2007_euvacnet.pdf.

184. Lasserre A, Laurent E, Turbelin C, Hanslik T, Blanchon T, Guiso N. Pertussis incidence among adolescents and adults surveyed in general practices in the Paris area, France, May 2008 to March 2009. *Euro Surveill.* 2011;16(5):pii=19783.
185. Moraga F, Roca J, Méndez C, Rodrigo C, Pineda V, Martinez A, et al. Epidemiology and surveillance of pertussis among infants in Catalonia, Spain, during 1997-2001. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(6):510-3.
186. Torvaldsen S, McIntyre P. Do variations in pertussis notifications reflect incidence or surveillance practices? A comparison of infant notification rates and hospitalisation data in NSW. *N S W Public Health Bull.* 2002;14(4-5):81-4.
187. Strebel P, Nordin J, Edwards K, Hunt J, Besser J, Burns S, et al. Population-Based Incidence of Pertussis among Adolescents and Adults , Minnesota , 1995 - 1996. *J Infect Dis.* 2001;183(9):11353-9.
188. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine in adults aged 65 years and older - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR.* 2012;61(25):468-70.
189. Boehmer TK, Patnaik JL, Burnite SJ, Ghosh TS, Gershman K, Vogt RL. Use of hospital discharge data to evaluate notifiable disease reporting to Colorado's Electronic Disease Reporting System. *Public Health Rep.* 2011;126(1):100-106.
190. Hoffait M, Hanlon D, Benninghoff B, Calcoen S. Pertussis knowledge, attitude and practices among European health care professionals in charge of adult vaccination. *Hum Vaccin.* 2011;7(2):197-201.
191. Tozzi AE, Pandolfi E, Celentano LP, Massari M, Salmaso S, Ciofi degli Atti ML. Comparison of pertussis surveillance systems in Europe. *Vaccine.* 2007;25(2):291-7.
192. Spokes PJ, Quinn HE, McAnulty JM. Review of the 2008-2009 pertussis epidemic in NSW: notifications and hospitalisations. *N S W Public Health Bull.* 2010;21(7-8):167-73.
193. Cortese MM, Baughman AL, Zhang R, Srivastava PU, Wallace GS. Pertussis hospitalizations among infants in the United States, 1993 to 2004. *Pediatrics.* 2008;121(3):484-92.

194. Briand V, Bonmarin I, Lévy-Bruhl D. Study of the risk factors for severe childhood pertussis based on hospital surveillance data. *Vaccine*. 2007;25(41):7224–32.
195. O'Brien JA, Caro JJ. Hospitalization for pertussis: profiles and case costs by age. *BMC Infect Dis*. 2005;5:57.
196. Meregaglia M, Ferrara L, Melegaro A, Demicheli V. Parent “cocoon” immunization to prevent pertussis-related hospitalization in infants: the case of Piemonte in Italy. *Vaccine*. 2013;31(8):1135–7.
197. Peters TR, Banks GC, Snively BM, Poehling KA. Potential impact of parental Tdap immunization on infant pertussis hospitalizations. *Vaccine*. 2012;30(37):5527–32.



Anexos

Anexo I



*Documento de aprobación de
presentación de la tesis como
compendio de publicaciones*

PRESENTACIÓ DE LA TESI COM A COMPENDI DE PUBLICACIONS

DOCTORANDA: **MARÍA ISABEL FERNÁNDEZ CANO**

A la reunió de la Comissió del Programa de Doctorat en Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública, s'ha acordat aprovar la sol·licitud de presentació del seu treball de tesi: **COMPARACIÓN DE LA INCIDENCIA DE TOS FERINA DECLARADA CON LA INCIDENCIA DE HOSPITALIZACIÓN POR TOS FERINA EN ESPAÑA** com a compendi de les següents publicacions:

1. Fernández-Cano MI, Armadans Gil LI, Álvarez-Bartolomé M, Rodrigo-Pendás JA, Campins Martí M. Hospitalización por tos ferina en España (1997-2011). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(10):638-42. doi:10.1016/j.eimc.2013.11.006.
2. Fernández-Cano MI Armadans Gil LI, Martínez Gómez X, Campins Martí M. Incidence of whooping cough in Spain (1997-2010): an underreported disease. *Eur J Pediatr.* 2014;173(6): 721-726. doi: 10.1007/s00431-013-2228-8.
3. Fernández-Cano MI, Armadans Gil LI, Campins Martí M. Cost-benefit of the introduction of new strategies for vaccination against pertussis in Spain: Cocooning and pregnant vaccination strategies. *Vaccine.* 2015;33(19):2213-20. doi:10.1016/j.vaccine.2015.03.045.

Atentament,


UAB
Universitat Autònoma de Barcelona
**Departament de Pediatria, d'Obstetrícia
i Ginecologia i de Medicina Preventiva**

Dr. Xavier Bonfill

Coordinador del Doctorat

Bellaterra, 13 d'abril de 2015

Anexo II

—

Manuscrito artículo 1

Incidence of whooping cough in Spain (1997–2010): an underreported disease

María Isabel Fernández-Cano · Lluís Armadans Gil · Xavi Martínez Gómez · Magda Campins Martí

Received: 26 July 2013 / Accepted: 26 November 2013 / Published online: 11 December 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Abstract Whooping cough is currently the worst controlled vaccine-preventable disease in the majority of countries. In order to reduce its morbidity and mortality, it is essential to adapt vaccination programmes to data provided by epidemiological surveillance. A population-based retrospective epidemiological study to estimate the minimum annual undernotification rate of pertussis in Spain from 1997 to 2010 was performed. The incidence of pertussis cases reported to the National Notifiable Disease Surveillance System was compared with the incidence of hospital discharges for pertussis from the National Surveillance System for hospital data, Conjunto Mínimo Básico de Datos. The overall reported incidence and that of hospitalisation for whooping cough were 1.3 cases×100,000 inhabitants in both cases. Minimum underreporting oscillated between 3.8 and 22.8 %, according to the year of the study. The greatest underreporting (50 %) was observed in children under the age of 1 year. *Conclusion:* Spanish epidemiological surveillance system of pertussis should be improved with complementary active systems to ascertain the real incidence. Paediatricians and general practitioners should be sensibilized to the importance of notification because this would be essential for adapting the prevention and control measures of this disease.

Keywords Whooping cough · Pertussis · Epidemiology · Disease notification · Prevention and control

Introduction

Whooping cough constitutes a public health problem worldwide, even in developed countries with well-established vaccination programmes [19]. In developing countries, the highest incidence is found in children under the age of 5 years, while in industrialised countries, with over 90 % vaccine coverage in children, a rise in the incidence has been observed in the past 20 years in adolescents and adults [14], who represent the main source of contagion of unvaccinated infants [7].

Since 1998, pertussis vaccine coverage in Spain has remained over 95 % in children aged 18 months old (three primary doses and one booster of diphtheria, tetanus and acellular pertussis vaccine) and 90 % at the second booster [21]; nevertheless, whooping cough continues to be a leading cause of infant hospitalisation in Spain.

In 2009, the World Health Organization (WHO) recommended that vaccination programmes should be adapted, and diagnostic methods and surveillance systems improved to reduce whooping cough-related morbidity and mortality [30]. In order to assess the sensitivity of the surveillance methods of vaccine-preventable diseases and their possible underreporting, the use of active methods and other health information systems, such as medical registries (e.g. hospitals), are recommended [15].

In Spain, epidemiological surveillance of infectious diseases is carried out passively through the National Notifiable Disease Surveillance System (NNDSS). Whooping cough has been a notifiable disease in Spain since 1982 [24].

The aim of this study was to compare the incidence rates of pertussis reported to the NNDSS and the incidence of

M. I. Fernández-Cano (✉)
Nursing Department, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB),
Edifici M Campus de la UAB 08193 Bellaterra
(Cerdanyola del Vallès), Barcelona, Spain
e-mail: Marialsabel.FernandezC@uab.cat

L. Armadans Gil · X. Martínez Gómez · M. Campins Martí
Preventive Medicine and Epidemiology Department,
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Paseo de la Vall d'Hebron,
119-129, 08035 Barcelona, Spain

hospitalisation rates for pertussis from 1997 through 2010 in Spain in an attempt to estimate the degree of underreporting.

Materials and methods

Data on pertussis cases reported to the NNDSS and hospital discharges registered in National Surveillance System for hospital data, Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), in Spain between 1997 and 2010 were analysed. Since 1997, the NNDSS has registered individualised notification data, and since 2005, the data have been considered highly reliable. Data corresponding to numerical notification from 1997 to 2010, and individualised from 2005 to 2010, were included in the analysis.

The definition of a clinical case (suspected) of pertussis is a cough illness lasting ≥ 2 weeks with one of the following manifestation: paroxysms of coughing, inspiratory “whoop,” or post-tussive vomiting in the absence of other causes. A confirmed case is defined as a patient that meets the clinical case definition and is confirmed with laboratory tests or epidemiologically linked to a laboratory-confirmed case. Both confirmed cases and suspected cases must be reported [24].

The CMBD of the same period (1997–2010) was used for the analysis of hospital discharges. Discharges with the 033 code as main or secondary diagnosis (033.0 by *Bordetella pertussis*, 033.1 by *Bordetella parapertussis*, 033.8 by *Bordetella bronchiseptica* and 033.9 by Whooping cough by non-specified microorganism) according to the International Classification of Diseases, ninth revision (ICD-9-CM), were selected. Coverage of the system is above 98 % of public and private hospitals in Spain.

The denominator for the calculation of incidence rates per year and age group was the Spanish population for those years according to the Spanish National Institute of Statistics [17]. The incidence by age group was analysed from 2005 to 2010.

A ratio between reported incidence and hospitalisation incidence lower than 1 was labelled as underreporting. The minimum percentage of underreporting was estimated as the difference between the incidence of hospitalisation and notification, divided by the incidence of hospitalisation and multiplied by 100. These indicators were calculated for each year of the study period and by age group.

The statistical program SPSS 19.0 (SPSS Windows, version 19.0 SPSS Inc., Chicago, USA) was used for statistical analyses.

Results

From 1997 to 2010, 7,980 cases of pertussis were reported to the NNDSS. Individualised information was

available for 3,397 (43 %). One thousand six hundred seven were laboratory confirmed (29.43 %). The number of annual cases notified ranged between 315 (1998) and 1,134 (1997).

The overall incidence rate was 1.3 cases per 100,000 inhabitants. The highest notification incidence rate was observed in 1997 with 2.86 cases \times 100,000 and the lowest in 1998 with 0.99 cases \times 100,000 (Table 1).

During the last 5 years (2005–2010), 42 % of the reported cases corresponded to infants under the age of 1 year. The highest incidence rate of pertussis was observed in this age group (54 cases per 100,000 births), followed by children aged 1–4 years (4.49 cases \times 100,000 inhabitants) and by those aged 10–14 years (3.59 cases \times 100,000 inhabitants) (Table 2).

In the study period, 7,655 discharges with whooping cough as the main (84.7 %) or secondary diagnosis were registered in the CMBD. The diagnosis was pertussis by non-specified microorganism in 5,514 (71.9 %) discharges, *Bordetella pertussis* in 1,697 (22.1 %), *Bordetella bronchiseptica* in 234 (3.1 %) and *Bordetella parapertussis* in 220 (2.9 %).

Annual hospitalisations for pertussis ranged between 339 cases (1998) and 1,015 (2000) (Table 1). The overall incidence rate of hospitalisation was 1.3 per 100,000 inhabitants and ranged from 2.5 discharges \times 100,000 in 2000 to 0.9 \times 100,000 in 1998. Ninety-three percent of hospitalisations occurred in infants younger than 1 year (2,880 cases), with an incidence hospitalisation rate of 108.33 discharges \times 100,000 births (Table 2).

Until 2007, the number of hospitalisations repeatedly exceeded that of notifications, except in 1997, 1999 and 2003 (Table 1).

The distribution of notifications and hospitalisations throughout the study period presented a similar cyclical pattern, with peaks every 2–4 years. The years with higher incidence rates were 1997, 2000, 2004, 2008 and 2010 in both distributions (Fig. 1).

The ratios between the annual incidence of notifications to the NNDSS and hospitalisations (R/HD ratio) oscillated around values near to or lower than 1, with the lowest being 0.77 in 2001 and the highest 1.48 in 2010. From 2007 onwards, ratios above 1 were maintained. Minimum underreporting percentages oscillated between 3.8 % (2004) and 22.8 % (2001) (Table 1).

The greatest underreporting was observed in infants under the age of 1 year, with an overall undernotification of 50 %. Underreporting in this age group was observed throughout the study period, with values between 39 and 64 %.

In the remaining age groups, incidence rate of notifications were between 2 and 29 times higher than those of hospitalisations (Table 2).

Table 1 Distribution of reported and hospitalised cases of pertussis, notification and hospitalisation incidence rates, notification and hospitalisation incidences ratio and minimum percentage of annual underreporting (Spain, 1997–2010)

Year	Reported cases (R)	Hospitalised cases (H)	Reported incidence rate ^a	Hospitalisation incidence rate ^a	R/H ratio ^b	Minimum percentage of underreporting ^c (%)
1997	1,134	977	2.86	2.46	1.16	–
1998	315	339	0.79	0.85	0.93	7.08
1999	410	405	1.02	1.01	1.01	–
2000	915	1,015	2.26	2.51	0.90	9.85
2001	379	491	0.92	1.19	0.77	22.81
2002	347	370	0.83	0.88	0.94	6.22
2003	551	412	1.29	0.96	1.34	–
2004	532	553	1.23	1.28	0.96	3.80
2005	372	426	0.84	0.97	0.87	12.68
2006	374	466	0.84	1.04	0.80	19.74
2007	544	532	1.20	1.18	1.02	–
2008	685	578	1.48	1.25	1.19	–
2009	540	496	1.16	1.06	1.09	–
2010	882	595	1.88	1.27	1.48	–
Total	7,980	7,655	1.32	1.27	1.04	–

^a Incidence rate of reported and hospitalised cases were calculated per 100,000 inhabitants, using official demographic data for each year published by the Spanish National Institute of Statistics (www.ine.es)

^b Ratio between the incidence rate of reported cases and incidence rate of hospitalisations

^c The minimum percentage of underreporting was estimated as the difference between the incidence rates of hospitalisation and notification, divided by the incidence of hospitalisation and multiplied by 100

Discussion

In Spain, the incidence of hospitalisations and the reported incidence for whooping cough between 1997 and 2010 were 1.3 cases×100,000 inhabitants. Although only cases with severe complications require admission, according to our analysis, the proportion of hospitalised cases was 96 % of all cases reported in the study period.

The overall reported incidence of pertussis in Spain was lower than that of other countries, although the different epidemiological surveillance systems, vaccine coverage and case definition used render the comparison of rates difficult. USA and Canada, who use passive surveillance systems complemented by active systems, registered incidence rates oscillating between 2.88 and 8.97 cases×100,000 inhabitants [4] and between 1.96 and 7.73 cases×100,000 [25],

Table 2 Distribution of reported and hospitalised cases and notification and hospitalisation incidence rates for pertussis by age group (Spain, 2005–2010)

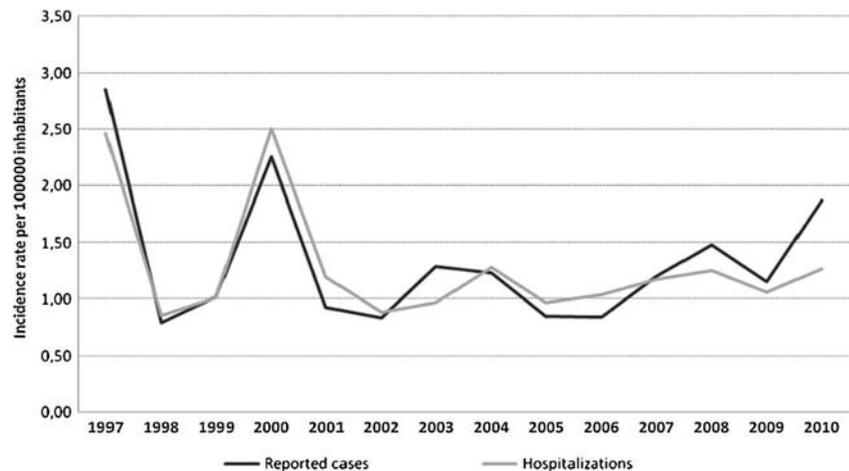
Age group	Reported cases (%)	Hospitalised cases (%)	Reported incidence rate ^a	Hospitalised incidence rate ^a	R/H ratio ^b
<1 year	1,441 (42.4)	2,880 (93.1)	54.2 ^c	108.33 ^c	0.50
1–4 years	596 (17.5)	88 (2.8)	4.49	0.66	6.77
5–9 years	393 (11.6)	21 (0.7)	3.04	0.16	18.71
10–14 years	462 (13.6)	16 (0.5)	3.59	0.12	28.88
15–44 years	354 (10.2)	30 (1)	0.29	0.02	11.80
>45 years	116 (3.4)	58 (1.9)	0.1	0.05	2.00
Unknown	35 (1)				
Total	3,397 (100)	3,093 (100)			

^a Incidence rate of reported cases and hospitalisation were calculated per 100,000 inhabitants, using official demographic data for each age group published by the Spanish National Institute of Statistics (www.ine.es)

^b Ratio between the incidence rate of reported cases and incidence rate of hospitalisations

^c Incidence rates in <1 year age group were calculated per 100,000 births

Fig. 1 Distribution of reported case incidence and hospitalisation incidence for whooping cough per year. Spain, 1997–2010



respectively. In Europe, according to data from the EUVAC.NET project, the overall rate calculated on the basis of mandatory national notification systems between 2003 and 2007 was $4.1 \times 100,000$ inhabitants, being over 10 in Norway, Finland and Sweden [9]. In the 2008–2010 period, Netherlands reported an incidence of 22 to 50.3 cases $\times 100,000$ and Norway from 73.4 to 114.3 cases [10–12].

In Spain, the highest incidence of pertussis notifications occurred in infants under 1 year of age as in most countries, but the age group with the second highest incidence was toddlers. It contrasts with those observed in recent years in developed countries with high whooping cough rates, where an increasing proportion of cases in adolescents and adults has been reported. In France, for example, which has a sentinel surveillance system, an incidence of 145 cases $\times 100,000$ inhabitants in adolescents and adults was reported between 2008 and 2009 [18] and 276 cases $\times 100,000$ in infants under 2 months of age [2]. Increased recognition and diagnosis of pertussis and waning of immunity in older age groups probably contributed to this increase of cases among adolescents and adults [3, 10, 11, 28].

The incidence of hospitalisations in Spain is similar to that reported in Europe, with figures ranging between 0.82 and 1.04 cases $\times 100,000$ [9–11]. However, the proportion of hospitalised cases compared with the total notified in Spain (96 %) differed from that reported in other countries. Data from the USA indicated that a 26 % of whooping cough cases required hospitalisation [23], with figures somewhat lower in Europe (13.6 %) [27]. As expected, in our study, infants under 1 year of age accounted for the highest proportion of hospitalisations (93 %), as in the majority of European countries, with figures varying between 70 and 29 % according to the study [10, 11, 13, 27].

The results of this study clearly show that whooping cough, despite being a mandatory notifiable disease, is underreported in Spain. The greatest percentage of underreporting (50 %) was concentrated in the group of children under 1 year of age.

Moraga et al., in a similar study conducted in Catalonia between 1997 and 2001 [22], found that the number of hospitalisations exceeded that of notifications by at least 32.6 % in infants. In Australia, the same results (32 %) were obtained between 1993 and 1999, also in infants [26]. This means that paediatricians fail in their duty to report this notifiable disease [30].

Although our study has not allowed detecting undernotification in adults, it may also exist. According to the CDC estimations, the incidence of whooping cough in adults aged 65 years and older in the USA in 2011 would be 70- to 100-fold higher than that reported [5]. Recent studies showed that persistent cough of more than the 6-day duration in adolescents and adults was due to whooping cough between 26 and 32 % of cases [29]. The low rate of suspicion of most health professionals who attend to adults should be considered among possible reasons for the underreporting in this age group. Hoffait et al. [16] conducted a survey on knowledge, attitude and practices regarding pertussis in a sample of physicians from four European countries; only 50 % of the respondents reported seeing pertussis in adults, with an average of eight cases per year. On the other hand, as pertussis is classically considered to be a childhood infection, the case definition includes signs and symptoms characteristic in children, but rarely in adults. The estimation of incidence of pertussis might be biased by the clinical case definition used in Spain. It might not be sensitive enough to include infants with apnoeic episodes and no coughing as well as the “atypical” presentation in adolescents and adults with chronic cough but no paroxysms, whoop or post-tussive vomiting. For this reason, the Global Pertussis Initiative in 2011 proposed clinical definitions adapted to patient age with the objective to increase specificity and maintain diagnostic sensitivity [6].

Information from hospitalisation registries has proved useful to evaluate disease surveillance systems with high percentages of admissions [1, 26]. This system, in the case of

pertussis in infants, permits the detection of variations in the incidence of the disease since it bears a direct relationship with immunity of the population and the epidemic cycle and does not depend on the degree of medical notification compliance [20]. However, this is only the case in infants with pertussis as hospitalisation in older age group is uncommon. A study performed in the USA used hospital discharge data to assess the sensitivity and quality of data declared on eight mandatory notifiable diseases and concluded that it was a useful tool for evaluating the surveillance system of notifiable diseases; regarding whooping cough, it revealed that 41 % of hospitalised cases had not been reported [1].

Hospitalisation registries are helpful but not enough. It is important to strengthen the training of professionals about the importance of the notification, to complement the current reporting system with the statement by microbiological laboratories and have an active surveillance system type primary care sentinel network [8, 30].

The main conclusion of this study was that the actual epidemiological surveillance system for pertussis in Spain might be improved with complementary active systems to ascertain its real incidence. Paediatricians and general practitioners should be sensibilized to the importance of notification. This would be essential for adapting prevention and control measures, above all to protect the most vulnerable group, children under 1 year of age.

Acknowledgments The authors would like to thank Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España (Spanish Government) and Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Gobierno de España. (Spanish Government).

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Boehmer TK, Patnaik JL, Burnite SJ, Ghosh TS, Gershman K, Vogt RL (2011) Use of hospital discharge data to evaluate notifiable disease reporting to Colorado's Electronic Disease Reporting System. *Public Health Rep* 126(1):100–106
- Bonmarin I, Lévy-Bruhl D, Baron S, Guiso N, Njamkepo E, Caro V, Renacoq (2007) Pertussis surveillance in French hospitals: results from 10 year period. *Euro Surveill* 12(1):pii=678. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=678>. Accessed 30 Aug 2013
- Centers for Disease Control and Prevention (2012) Pertussis epidemic—Washington, 2012. *MMWR* 61(28):517–522
- Centers for Disease Control and Prevention (2012) Summary of notifiable diseases—United States, 2010. *MMWR* 59(53):1–111
- Centers for Disease Control and Prevention (2012) Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine in adults aged 65 years and older. *MMWR* 61:468–470
- Cherry JD, Tan T, Wirsing von Konig CH, Forsyth KD, Thisyakorn U, Greenberg D et al (2012) Clinical definitions of pertussis: summary of a Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Clin Infect Dis* 54(12):1756–1764
- de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, Verbakel JM, Peeters MF, Heuvelman CJ et al (2010) Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis* 50(10):1339–1345
- Doyle TJ, Glynn MK, Groseclose SL (2002) Completeness of notifiable infectious disease reporting in the United States: an analytical literature review. *Am J Epidemiol* 155(9):866–874
- EUVAC.NET (2009) Pertussis surveillance report 2003–2007. Available at: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/pertussis_report_2003-2007_euvacnet.pdf. Accessed 30 Jun 2013
- EUVAC.NET (2010) Pertussis surveillance annual report 2009. Available at: http://www.euvac.net/graphics/euvac/pdf/pertussis_2009.pdf. Accessed 30 Jun 2013
- EUVAC.NET (2011) Pertussis surveillance annual report 2010. Available at: http://www.euvac.net/graphics/euvac/pdf/pertussis_2010.pdf. Accessed 30 Jun, 2013
- European Centre for Disease Prevention and Control (2011) Annual Epidemiological Report. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data. Available at: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf. Accessed 30 Jun, 2013
- Gabutti G, Rota MC, Bonato B, Pirani R, Turlà G, Cucchi A, Cavallaro A (2012) Hospitalizations for pertussis in Italy, 1999–2009: analysis of the hospital discharge database. *Eur J Pediatr* 171: 1651–1655
- Galanis E, King AS, Varughese P, Halperin SA, IMPACT investigators (2006) Changing epidemiology and emerging risk groups for pertussis. *CMAJ* 174(4):451–452
- German RR, Lee LM, Horan JM, Milstein RL, Pertowski CA, Waller MN et al (2001) Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR Recomm Rep* 50(RR-13):1–35
- Hoffait M, Hanlon D, Benninghoff B, Calcoen S (2011) Pertussis knowledge, attitude and practices among European health care professionals in charge of adult vaccination. *Hum Vaccin* 7(2):197–201
- Instituto Nacional de Estadística. INEbase (2012) Available at: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_cifraspob.htm. Accessed 15 Jun 2012
- Lasserre A, Laurent E, Turbelin C, Hanslik T, Blanchon T, Guiso N (2011) Pertussis incidence among adolescents and adults surveyed in general practices in the Paris area, France, May 2008 to March 2009. *Euro Surveill* 16(5):pii=19783. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19783>
- Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE et al (2012) Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 379(9832):2151–2161
- Menzies R, Wang H, McIntyre P (2003) Has pertussis increased in NSW over the past decade? An evaluation using hospitalisation and mortality data versus notifications 1988–2002. *N S W Public Health Bull* 14(4–5):71–76
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (2012). Coberturas de Vacunación. Available at: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>. Accessed 20 Jul 2012
- Moraga F, Roca J, Mendez C, Rodrigo C, Pineda V, Martínez A, Baraibar R, Boronat M, TOSCA Study Group (2005) Epidemiology and surveillance of pertussis among infants in Catalonia, Spain, during 1997–2001. *Pediatr Infect Dis J* 24:510–513

23. O'Brien JA, Caro JJ (2005) Hospitalization for pertussis: profiles and case costs by age. *BMC Infect Dis* 11:5–57
24. Peña-Rey I, Martínez de Aragón MM. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España (2009) Situación de la tos ferina en España. Año 2009. Available at: <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/Informatosferinajunio2009.pdf>. Accessed 18 Dec 2011
25. Public Health Agency of Canada (2012) Pertussis. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vpd-mev/pertussis-eng.phg>. Accessed 30 Aug, 2012
26. Torvaldsen S, McIntyre P (2003) Do variations in pertussis notifications reflect incidence or surveillance practices? A comparison of infant notification rates and hospitalisation data in NSW. *N S W Public Health Bull* 14(4–5):81–84
27. Tozzi AE, Pandolfi E, Celentano LP, Massari M, Salmaso S, Atti MLC (2007) Comparison of pertussis surveillance systems in Europe. *Vaccine* 25(2):291–297
28. Vera I, García-Comas L, Ordobas M, Gutierrez A, Sanz JC, Barranco D (2007) Incidence trends in pertussis in the Autonomous Region of Madrid, Spain: 1982–2005. *Euro Surveill* 12(9):pii=731 Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=731>. Accessed 30 Aug 2013
29. von König CW, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N (2002) Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2(12):744–750
30. World Health Organization (2009) Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2009—conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 84(50):517–532

Anexo III

—

Manuscrito artículo 2



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Hospitalización por tos ferina en España (1997–2011)



María Isabel Fernández-Cano^{a,*}, Lluís Armadans-Gil^b, Mercedes Álvarez-Bartolomé^c, José Ángel Rodrigo-Pendás^b y Magda Campins-Martí^b

^a Departamento de Enfermería, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, Cerdanyola del Vallès, Barcelona, España

^b Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^c Servicio de Estadísticas Sanitarias, Instituto de Información Sanitaria, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de agosto de 2013

Aceptado el 22 de noviembre de 2013

On-line el 19 de enero de 2014

Keywords:

Whooping cough

Hospitalization

Health care surveys

National hospital discharge survey

Epidemiology

R E S U M E N

Introducción: La tos ferina ha aumentado su incidencia en los últimos años en países con elevadas coberturas de vacunación. El objetivo del estudio ha sido conocer el impacto sanitario de la tos ferina en España en el período 1997–2011 en relación con hospitalizaciones, la mortalidad y los costes asociados.

Métodos: Se analizaron de forma retrospectiva las altas hospitalarias incluidas en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) en España del período 1997–2011, con diagnóstico principal o secundarios relacionados con tos ferina. Se calcularon las tasas de incidencia de hospitalización por tos ferina (por 100.000 habitantes) por año, por grupo de edad y por comunidad autónoma, así como las tasas de mortalidad y de letalidad.

Resultados: Entre 1997 y 2011 se registraron en España 8.331 altas hospitalarias con diagnóstico de tos ferina. La incidencia global de hospitalizaciones por tos ferina fue de 1,3 casos por 100.000 habitantes. El 92% de las hospitalizaciones correspondieron a niños menores de un año de edad, con una incidencia de 115,2 hospitalizaciones por 100.000 nacidos. Se registraron 47 defunciones, 37 (79%) en el grupo de menores de un año y 6 (13%) en el grupo de mayores de 65 años. El coste estimado de una hospitalización por tos ferina fue de 1.841 euros.

Conclusión: La epidemiología de los casos graves de tos ferina y su impacto clínico y económico confirman la necesidad de modificar las estrategias de vacunación en España para lograr un control más efectivo en los grupos más vulnerables.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Hospitalization due to whooping cough in Spain (1997–2011)

A B S T R A C T

Introduction: Pertussis incidence has increased in recent years in countries with high vaccination coverage. The aim of this study was to determine the health impact of pertussis in Spain in the period 1997–2011 in relation to hospitalizations, mortality, and associated costs.

Methods: We retrospectively analyzed hospital discharges included in the Minimum Data Set (MDS) in Spain for the period 1997–2011, with a primary or secondary diagnosis related to pertussis. We calculated incidence rates of hospitalization for pertussis (per 100,000) per year, by age group and by Autonomous Region, along with the mortality and lethality rates.

Results: A total of 8,331 hospital discharges with a diagnosis of pertussis were recorded in Spain between 1997 and 2011. The overall incidence of pertussis hospitalizations was 1.3 cases per 100,000 inhabitants. The large majority (92%) of hospitalizations occurred in children under one year of age, with an incidence of 115.2 hospitalizations per 100,000. There were 47 deaths, 37 (79%) in the group of children under 1 year and 6 (13%) in the group older than 65 years. The estimated cost of hospitalization for pertussis was 1,841 euros.

Conclusion: The epidemiology of severe cases of pertussis, and its clinical and economic impact, confirms the need to modify the vaccination strategies for Spain to achieve more effective control in the most vulnerable groups.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Palabras clave:

Tos ferina

Hospitalización

Información sanitaria

Encuesta nacional de altas hospitalarias

Epidemiología

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Marialabel.FernandezC@uab.cat (M.I. Fernández-Cano).

Introducción

La tos ferina es una infección respiratoria causada por *Bordetella pertussis* cuya incidencia ha aumentado en los últimos años en países con elevadas coberturas de vacunación^{1,2}. En España, la vacunación sistemática frente a la tos ferina se lleva a cabo desde 1965, y la cobertura vacunal se mantiene desde 1998 superior al 95% en la primovacuna y al 90% en la segunda dosis booster (a los 4-5 años)³. Sin embargo, la tos ferina sigue siendo la enfermedad prevenible por vacunas peor controlada, debido a la pérdida de la inmunidad vacunal o natural con el tiempo y a la moderada efectividad de las vacunas disponibles en la actualidad⁴⁻⁶.

Para conocer la magnitud real de la enfermedad y adecuar las estrategias vacunales para su control, la Organización Mundial de la Salud recomienda mejorar su diagnóstico y los sistemas de vigilancia epidemiológica⁷. Aunque clásicamente la tos ferina ha sido una enfermedad de la infancia sin complicaciones en la mayoría de casos, los lactantes no inmunizados o los que aún no han completado la primovacuna, así como las personas mayores, pueden presentar complicaciones respiratorias y neurológicas graves que requieran hospitalización y pueden llegar a ser letales^{8,9}. Según los *Centers for Diseases Control and Prevention* de Estados Unidos, entre 1997 y 2000 el 20% de los pacientes con tos ferina fueron hospitalizados, siendo este porcentaje del 63% en lactantes menores de 6 meses¹⁰. El estudio de las hospitalizaciones por tos ferina podría ser un indicador más preciso del impacto de la enfermedad que los sistemas pasivos de declaración individualizada de casos, que se asocian a una infradeclaración importante¹¹⁻¹³, sobre todo en los menores de un año^{12,13}. Algunos países, como Francia (Renacoq) y Canadá (IMPACT), monitorizan las hospitalizaciones por tos ferina en centros pediátricos como forma exclusiva o complementaria de la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad¹⁴.

El objetivo del estudio ha sido conocer el impacto sanitario de la tos ferina en España en los últimos 15 años en relación con las hospitalizaciones, la mortalidad y sus costes asociados.

Métodos

Se analizaron de forma retrospectiva las altas hospitalarias incluidas en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) en España del periodo 1997-2011, con diagnóstico principal o secundarios relacionados con tos ferina (códigos 033.0 por *Bordetella pertussis* y 033.9 *Tos ferina por microorganismo no especificado*), de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades 9.^a revisión (CIE-9-MC). La cobertura en España del CMBD es del 100% de centros hospitalarios del Sistema Nacional de Salud, al que tiene acceso el 99,5% de la población.

Las variables analizadas para cada caso fueron: sexo, edad, comunidad autónoma (CA), fecha y tipo de ingreso (urgente o programado), estancia, tipo de alta (domicilio, traslado o muerte) y coste estimado de la hospitalización.

Se calcularon las tasas de incidencia de hospitalización por tos ferina (por 100.000 habitantes) por año, por grupo de edad y por CA, así como las tasas de mortalidad y de letalidad. Para su cálculo se utilizaron los datos demográficos oficiales publicados para cada año, CA y grupo de edad por el Instituto Nacional de Estadística¹⁵. Se calculó el coste acumulado de las hospitalizaciones y el coste estimado por caso, así como la mediana de coste y rango por grupo de edad. Se utilizó el coste estimado de hospitalización que consta como variable en el CMBD calculado en euros para las altas ocurridas desde 1999. La estimación de costes se realizó en base a los Grupos Relacionados de Diagnóstico (GRD), episodios de hospitalización con identidad clínica, estancias y consumo de recursos similares. Cada 2 años, para su actualización, se obtienen los pesos nacionales para los GRD sobre una muestra de altas del conjunto de hospitales del Sistema Nacional de Salud. A cada alta se le asignó un único GRD¹⁶.

Los análisis estadísticos se han realizado con el programa estadístico SPSS 19.0 (SPSS Windows, versión 19.0. SPSS Inc., Chicago, EE. UU.).

Resultados

Entre 1997 y 2011 se registraron en España 8.331 altas hospitalarias en cuyos diagnósticos constaba el de tos ferina, que fue el diagnóstico principal en 7.083 (85%) altas.

En 6.240 (75%) altas el diagnóstico fue «Tos ferina por microorganismo no especificado» (código CIE-9 033.9) y en 2.091 (25%) por *Bordetella pertussis* (código CIE-9 033.0).

La incidencia global de hospitalizaciones por tos ferina durante el periodo estudiado fue de 1,3 casos por 100.000 habitantes. Los años 1997, 2000 y 2011 fueron los de mayor incidencia de hospitalizaciones por esta causa (tabla 1).

Las hospitalizaciones por tos ferina se produjeron con mayor frecuencia entre los meses de mayo a agosto: 896 (10,8%) hospitalizaciones en mayo, 965 (11,6%) en junio, 1.017 (12,2%) en julio y 829 (10%) en agosto. En el resto de meses las hospitalizaciones por tos ferina fueron inferiores al 9% del total.

La ciudad autónoma de Ceuta registró una tasa de incidencia de 3 hospitalizaciones por 100.000 habitantes. En las CA de Cataluña, Andalucía y Madrid esta fue superior a 1,5 por 100.000 habitantes (fig. 1).

De los pacientes hospitalizados por tos ferina, 4.044 (48,5%) eran de sexo masculino y 4.283 (51,5%) de sexo femenino (en

Tabla 1
Distribución del número de altas e incidencia de hospitalizaciones por tos ferina por año en España (1997-2011)

Año	Censo población	Total altas hospitalarias	Altas CIE-9 033.0, 033.9, n (%)	Incidencia hospitalizaciones (100.000 habitantes)	Proporción hospitalizaciones (100.000 altas)
1997	39.669.394	2.937.331	921 (11,1)	2,3	31,4
1998	39.852.651	3.080.279	308 (3,7)	0,8	10,0
1999	40.202.160	3.092.087	375 (4,5)	0,9	12,1
2000	40.499.791	3.238.022	964 (11,6)	2,4	29,8
2001	41.116.842	3.297.074	462 (5,5)	1,1	14,0
2002	41.837.894	3.343.709	346 (4,2)	0,8	10,3
2003	42.717.064	3.444.541	394 (4,7)	0,9	11,4
2004	43.197.684	3.496.238	513 (6,2)	1,2	14,7
2005	44.108.530	3.541.107	394 (4,7)	0,9	11,1
2006	44.708.964	3.589.728	440 (5,3)	1,0	12,3
2007	45.200.737	3.686.655	472 (5,7)	1,0	12,8
2008	46.157.822	3.735.945	545 (6,5)	1,2	14,6
2009	46.745.807	3.742.850	456 (5,5)	1,0	12,2
2010	47.021.031	3.675.430	559 (6,7)	1,2	15,2
2011	46.815.916	3.640.064	1.182 (14,2)	2,5	32,5
Global	650.035.544	51.541.062	8.331 (100)	1,3	16,2



Figura 1. Incidencia de hospitalización por tos ferina (por 100.000 habitantes) por comunidades autónomas en España (1997-2011).

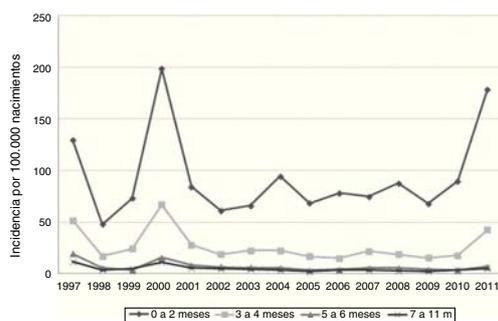


Figura 2. Distribución de la incidencia de hospitalización por tos ferina en niños menores de un año (1997-2011).

4 casos no se declaró el sexo); la edad media fue de un año (DE: 6,7) y el rango, de 0 a 100 años. El 92% de las hospitalizaciones ocurrió en niños menores de un año de edad, con una incidencia de 115,2 hospitalizaciones por 100.000 nacidos en el periodo de estudio (tabla 2). Tal y como puede observarse en la figura 2, los menores de 3 meses presentaron la incidencia más elevada a

lo largo de toda la serie. En los niños de 1 a 4 años la incidencia fue de 1,54 hospitalizaciones por 100.000 habitantes, en los de 5 a 14 años fue de 0,3, y los mayores de 15 años registraron incidencias inferiores 0,1 durante toda la serie.

El ingreso fue urgente en 8.112 (97,4%) hospitalizaciones. La estancia osciló entre un día y un máximo de 691 días, con una estancia media global de 8 (DE: 10,6) días; el 50% de los pacientes permanecieron ingresados 6 o más días (tabla 2).

En 841 (10%) casos hubo reingreso en el mismo centro por agravamiento del cuadro clínico, de los que 799 (95%) fueron niños menores de un año y 587 (73,7%) de ellos, menores de 3 meses.

Durante el período analizado se registraron 47 defunciones en pacientes hospitalizados por tos ferina: 37 (78,7%) en el grupo de menores de 3 meses y 6 (12,8%) en el grupo de mayores de 65 años. El diagnóstico de tos ferina constaba como principal en 25 (53%) de los pacientes fallecidos. En los 22 fallecidos restantes el diagnóstico principal se relacionó con problemas respiratorios de tipo infeccioso u otros problemas respiratorios en los menores de 15 años, y con problemas respiratorios y hemorragia cerebral o intracraneal en los mayores de 65 años.

El coste estimado de una hospitalización por tos ferina fue de 1.841 euros. El coste acumulado de las hospitalizaciones desde 1999 a 2011 ascendió a 16.756.014 euros, de los que 15.709.929 (94%) fueron por ingresos de niños menores de un año. Sin embargo, en

Tabla 2
Número, incidencia media y mediana de la estancia de hospitalizaciones por tos ferina según grupo de edad. Mortalidad y letalidad por grupo de edad (1997-2011)

Grupo de edad	Hospitalizaciones, n (%)	Incidencia hospitalizaciones, media ^a	Estancia mediana (rango)	Mortalidad ^b (número de muertes)	Letalidad, %
< 1 año	7.658 (91,9)	115,18	6 (690)	0,56(37)	0,48
0 a 2 meses	5.496 (71,8)	82,66	7 (690)	0,56(37)	0,67
3 a 4 meses	1.516 (19,8)	22,80	6 (79)	–	–
5 a 6 meses	383 (5)	5,76	5 (41)	–	–
7 a 11 meses	263 (3,4)	3,96	5 (39)	–	–
1-4 años	379 (4,6)	1,54	4 (29)	–	–
5-14 años	190(2,3)	0,30	5 (22)	–	–
15-24 años	15 (0,2)	0,02	3 (13)	–	–
25-44 años	27 (0,3)	0,01	8 (21)	0,0014(3)	11,11
45-64 años	25 (0,3)	0,02	9 (23)	0,0007(1)	4,00
≥ 65 años	37 (0,4)	0,03	9 (152)	0,0055(6)	16,22
Total	8.331 (100)	1,3	6 (690)	0,0072(47)	0,56

^a Por 100.000 habitantes.

Tabla 3
Coste de hospitalizaciones por tos ferina en euros por grupo de edad (1999-2011)

Grupo de edad	Altas	Coste total (€)	Mediana de costes (€) (rango)	Coste (€) mínimo	Coste (€) máximo
< 1 año	6.600	15.709.929	1.841 (115.300)	751	116.052
0 a 2 meses	4.837	12.268.933	1.841 (115.300)	751	116.052
3 a 4 meses	1.264	2.470.189	1.508 (13.564)	926	14.491
5 a 6 meses	292	558.847	1.508 (8.297)	994	9.291
7 a 11 meses	207	411.960	1.508 (9.053)	926	9.979
1-4 años	276	526.313	1.508 (4.194)	872	5.067
5-14 años	133	241.873	1.358 (7.247)	994	8.241
15-24 años	11	28.933	2.197 (5.340)	1.180	6.520
25-44 años	23	71.090	1.969 (16.649)	1.345	17.994
45-64 años	21	71.611	2.433 (11.355)	1.631	12.986
≥ 65 años	33	106.265	3.066 (6.518)	1.707	8.225
Total	7.097	16.756.014	1.841 (115.301)	751	116.052

mayores de 15 años la mediana de los costes fue superior a la de los menores de un año (tabla 3).

Discusión

La tos ferina sigue siendo un reto para la salud pública, a pesar de las altas coberturas vacunales registradas de forma mantenida en las últimas décadas. En los últimos 15 años la incidencia global de hospitalizaciones por tos ferina ha sido de 1,3 casos por 100.000 habitantes.

El grupo de edad más vulnerable fueron los menores de un año, con una incidencia de 115,2 hospitalizaciones por 100.000 nacidos. Estas cifras son similares a las obtenidas en periodos anteriores para este grupo de edad, tanto en nuestro país^{12,17} como en otros con coberturas vacunales similares. En Australia, entre 1998-2009 la incidencia media de hospitalización en menores de un año fue de 151,6 casos por 100.000¹⁸. En Europa, según EUVAC.NET (Red para la vigilancia epidemiológica y el control de las infecciones prevenibles por vacunas en la Unión Europea), el 70% de los niños menores de un año con tos ferina fueron hospitalizados¹⁹. En Austria, la incidencia de hospitalización en los menores de un año entre 1996 y 2003 fue de 71,2 por 100.000 habitantes²⁰.

Los niños menores de 3 meses de edad fueron los que presentaron mayor incidencia de hospitalización y mayor mortalidad por tos ferina. Estos resultados coinciden con los publicados en otros países. En Estados Unidos, entre 1993 y 2004²¹ el 86% de las hospitalizaciones fueron niños menores de 3 meses de edad, con una incidencia de 239 hospitalizaciones por cada 100.000 nacidos. En Francia, entre 1996 y 2000 la red de vigilancia activa Renacoq reportó que el 26% de casos de tos ferina hospitalizados eran niños menores de 2 meses, lo que representó una incidencia de 99 casos por 100.000²². Entre 2001 y 2011 en el Reino Unido hubo 48 muertes por tos ferina en menores de un año, de los que 36 eran menores de 2 meses²³. En California, durante la epidemia de 2010 se registraron 10 muertes, 9 de las cuales se produjeron en niños menores de 2 meses⁹. La falta de inmunidad frente a la enfermedad y la convivencia con adultos susceptibles, que son su principal fuente de contagio²⁴, originan que los cuadros más graves y muertes se den entre los menores de 3 meses. Sin embargo, la mayor tasa de letalidad se presentó en adultos y en los mayores de 65 años, lo que puede tener relación con el menor número de casos que requieren hospitalización y la falta de sospecha clínica, con el consiguiente retraso diagnóstico¹¹.

La mediana de días de ingreso fue de 6 días, superior a la registrada en Australia durante un ciclo epidémico entre 2008-2009, que fue de 3 días. Los adultos tuvieron las estancias hospitalarias más prolongadas; en España la mediana fue de 9 días, mientras que en Australia fue de 6 días²⁵.

El coste de la estancia hospitalaria fue de un 7 a un 40% más elevada en los adultos mayores de 25 años con respecto a los de

edad infantil. O'Brien y Caro reportaron una relación del 50% entre los costes de las hospitalizaciones de ambos grupos²⁶.

En este contexto, el análisis de los datos de las hospitalizaciones por tos ferina constituye un sistema de vigilancia epidemiológica sensible en los niños menores de un año debido al elevado porcentaje de casos graves de la enfermedad que requieren ingreso. A pesar de que podrían existir casos de tos ferina en este grupo de edad codificados como otros procesos respiratorios, la información de las altas hospitalarias es más precisa que los sistemas de vigilancia pasiva, porque no dependen de la decisión de notificar de los profesionales. En adolescentes y adultos, el menor porcentaje de casos graves, la falta de sospecha y la infradeclaración requieren que la vigilancia epidemiológica se realice mediante sistemas centinela en atención primaria²⁷. En España, en áreas donde la vigilancia pasiva se complementa con búsqueda activa de casos en los contactos²⁸ o se dispone de sistemas integrados de vigilancia microbiológica²⁹, se observó un aumento progresivo de notificaciones desde el período 2006-2008, con un aumento de incidencia del orden de 5 a 14 veces en 2011 con respecto a los años anteriores. El análisis de las hospitalizaciones aportado por el presente estudio muestra el patrón cíclico de la enfermedad, con picos en 1997, 2000 y 2011.

Conocer la epidemiología de los casos graves de tos ferina y su impacto clínico y económico ayuda a tomar decisiones sobre las estrategias de control a seguir para prevenirlos: los resultados del presente estudio confirman la necesidad de modificar las estrategias de vacunación en España para lograr un control más efectivo de la tos ferina en los grupos más vulnerables. La vacunación del adolescente y del adulto³⁰, la estrategia del nido y de la embarazada entre las 27 y 36 semanas de gestación son las estrategias más recomendadas para protegerlos³¹⁻³³.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Servicio de Estadísticas Sanitarias. Instituto de Información Sanitaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Bibliografía

- Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012 — the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med.* 2012;367:785–7.
- Moraga-Llop FA, Campins-Martí M. New perspectives on whooping cough in the 21st century. Are we failing to control it? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:561–3.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Coberturas de Vacunación [consultado 16 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.mspes.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>

4. Wendelboe AM, van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:S58–61.
5. Witt MA, Katz PH, Witt DJ. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1730–5.
6. Zhang L, Prietsch SOM, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane database Syst Rev.* 2012;3:CD001478.
7. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2009 – conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84:517–32.
8. Liu BC, McIntyre P, Kaldor JM, Quinn HE, Ridda I, Banks E. Pertussis in older adults: Prospective study of risk factors and morbidity. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1450–6.
9. Winter K, Harriman K, Zipprich J, Schechter R, Talarico J, Watt J, et al. California pertussis epidemic, 2010. *J Pediatr.* 2012;161:1091–6.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis—United States, 1997–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51:73–6.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine in adults aged 65 years and older — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61:468–70.
12. Moraga F, Roca J, Méndez C, Rodrigo C, Pineda V, Martínez A, et al. Epidemiology and surveillance of pertussis among infants in Catalonia, Spain, during 1997–2001. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:510–3.
13. Torvaldsen S, McIntyre P. Do variations in pertussis notifications reflect incidence or surveillance practices? A comparison of infant notification rates and hospitalisation data in NSW. *N S W Public Health Bull.* 2003;14:81–4.
14. Guiso N, Wirsing von König CH, Forsyth K, Tan T, Plotkin SA. The Global Pertussis Initiative: Report from a round table meeting to discuss the epidemiology and detection of pertussis, Paris, France, 11–12 January 2010. *Vaccine.* 2011;29:1115–21.
15. Instituto Nacional de Estadística. INEbase [consultado 16 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.ine.es/inebmenu/mnu.cifraspob.htm>
16. Ministerio Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto de Información Sanitaria. Análisis y desarrollo de los GDR en el Sistema Nacional de Salud [consultado 16 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/analisis.pdf>
17. Santos JM, Gil R, Álvaro A, Gil A. Epidemiología de las hospitalizaciones atribuibles a infección por *Bordetella pertussis* en población general en España (1999–2005). *Vacunas.* 2008;9:50–6.
18. Spokes PJ, Gilmour RE. NSW annual vaccine-preventable disease report, 2010. *N S W Public Health Bull.* 2011;22:171–8.
19. Tozzi AE, Pandolfi E, Celentano LP, Massari M, Salmaso S, Ciofi degli Atti ML. Comparison of pertussis surveillance systems in Europe. *Vaccine.* 2007;25:291–7.
20. Rendi-Wagner P, Kundl M, Mikolasek A, Vécsei A, Frühwirth M, Kollaritsch H. Hospital-based active surveillance of childhood pertussis in Austria from 1996 to 2003: Estimates of incidence and vaccine effectiveness of whole-cell and acellular vaccine. *Vaccine.* 2006;24:5960–5.
21. Cortese MM, Baughman AL, Zhang R, Srivastava PU, Wallace GS. Pertussis hospitalizations among infants in the United States, 1993 to 2004. *Pediatrics.* 2008;121:484–92.
22. Briand V, Bonmarin I, Lévy-Bruhl D. Study of the risk factors for severe childhood pertussis based on hospital surveillance data. *Vaccine.* 2007;25:7224–32.
23. Van Hoek AJ, Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Miller E. The number of deaths among infants under one year of age in England with pertussis: Results of a capture/recapture analysis for the period 2001 to 2011. *Euro Surveill.* 2013;18:pii=20414.
24. Uriona Tuma SM, Martínez Gómez X, Campins Martí M, Codina Grau G, Ferrer Marcelles A, Rodrigo Pendás JA, et al. Estudio de contactos de casos pediátricos de tos ferina en un hospital de tercer nivel de Barcelona. *Med Clin.* 2013;141:376–81.
25. Spokes PJ, Quinn HE, McAnulty JM. Review of the 2008–2009 pertussis epidemic in NSW: Notifications and hospitalisations. *N S W Public Health Bull.* 2010;21:167–73.
26. O'Brien JA, Caro JJ. Hospitalization for pertussis: Profiles and case costs by age. *BMC Infect Dis.* 2005;5:57.
27. Servei de Vigilància Epidemiològica de la Direcció de Salut Pública. Resultats del programa pilot de vigilància de la tos ferina a Catalunya. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya.* 2005;26:1–8.
28. Manzanares S, Lafuente S, Martí M, Simon P, Gorrindo P, Caylà JA. Evolución de la incidencia de tos ferina en la ciudad de Barcelona entre 1999 y 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:156–8.
29. Gil-Tomás JJ, Colomina-Rodríguez J, Martínez-Macías O, Borrás-Mañez M, González-Morán F, Guerrero-Espejo A. Situación de la tos ferina en la Comunidad Valenciana: ¿asistimos a una reactivación epidémica? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:590–4.
30. Mertsola J, van der Meeren O, He Q, Linko-Parvinen A, Ramakrishnan G, Mannermaa L, et al. Decennial administration of a reduced antigen content diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine in young adults. *Clin Infect Dis.* 2010;51:656–62.
31. Centers for Disease Control and Prevention. 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 Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:1424–6.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62:131–5.
33. Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-de Miguel A, González-Romo F, Moraga-Llop FA, Aristegui-Fernández J, et al. Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tos Ferina. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:240–53.

Anexo IV

—

Manuscrito artículo 3



Cost–benefit of the introduction of new strategies for vaccination against pertussis in Spain: Cocooning and pregnant vaccination strategies



María Isabel Fernández-Cano^{a,*}, Lluís Armadans Gil^b, Magda Campins Martí^b

^a Nursing Department, Universitat Autònoma de Barcelona, Can Domènech, Edifici M, Campus de la Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Barcelona, Spain

^b Preventive Medicine and Epidemiology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Paseo de la Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 January 2015

Received in revised form 10 March 2015

Accepted 16 March 2015

Available online 27 March 2015

Keywords:

Whooping cough
Pertussis cocoon immunization
Maternal immunization
Number needed to vaccinate
Medical economics

ABSTRACT

Background: Pertussis remains a public health problem in countries with high vaccination coverage. Classic vaccination approaches have failed to effectively control the infection. The incidence of pertussis hospitalizations in infants is high, especially in those younger than 3 months who are in high risk of a severe disease and death. Additional strategies are recommended for short-term protection of this vulnerable population. In this study, we estimated the impact of 2 strategies for pertussis prevention in infants younger than 1 year of age—a cocoon vaccination strategy and the vaccination of pregnant women (VPW)—and the cost–benefit of these approaches relative to the current vaccination policy in Spain.

Methods: A cost–benefit analysis was conducted from the perspective of the publically-funded Spanish healthcare system, based on the yearly number of hospitalizations during the period of 2009 to 2011. We calculated the absolute risk reduction, the number of parents that would need to be vaccinated to prevent 1 hospitalization or death in infants <1 year, and the net benefit-to-cost ratio of each strategy.

Results: From 2009 to 2011, the incidence of pertussis in Spain was 153.44 hospitalizations per 100,000 infants <1 year. The absolute risk reduction for hospitalization would be 42.1/100,000 with cocooning and 75.2/100,000 with VPW. The number of parents needed to vaccinate with the cocoon strategy to prevent 1 pertussis hospitalization would be 4752 and to prevent 1 death, more than 900,000. With VPW, 1331 pregnant women would have to be vaccinated to prevent 1 hospitalization and 200,000 to prevent 1 death. The benefit-to-cost ratio was 0.04 for cocooning and 0.15 for VPW.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Current immunization programs in developed countries do not suffice to control the high incidence of pertussis-related hospitalizations and deaths in children, even though primary vaccination coverage is above 95% [1–3].

In Spain, children receive three primary doses (2, 4, 6 m) and two booster doses of diphtheria, tetanus and pertussis vaccine (15–18 m and 4–6 y) since 2001. In 2005, wP vaccine was replaced by aP vaccine in all autonomous communities [4]. The incidence of pertussis increased to 7 cases per 100,000 population in 2012 and 2013, and 40% of affected individuals were infants younger than 1 year of

age [5]. Thus, new additional strategies are needed to control this infection at short term.

Approaches that include the entire population, such as immunization of adolescents and adults, do not reduce the number of cases in the pediatric population at short term [6]. A study performed in the Netherlands to analyze the impact of vaccination strategies implemented from 1996 to 2010 reported that the booster dose at 4 to 6 years of age implies an indirect effect and resulted in a decrease of notifications and hospitalizations among infants aged 0 to 2 months [2].

Family members and other people living with infants, particularly the mother, are the main source of infection and transmission of pertussis [7,8]. In UK, vaccination of pregnant women reached an approximate coverage of 60% in 2013, which was related to a 78% reduction in confirmed pertussis cases and a 68% reduction in hospitalizations in infants under 3 months of age respect to the same period in 2012 [9]. Therefore, this approach [10] and the “cocoon” strategy, in which both parents and other cohabitants are

* Corresponding author at: Can Domènech, Edifici M, Campus de la Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Barcelona, Spain. Tel.: +34 650 983 072; fax: +34 93 586 82 22.

E-mail address: Marialabel.FernandezC@uab.cat (M.I. Fernández-Cano).

Table 1
Assumptions used for calculations and information sources.

Variable	Case base	Sensitivity analysis	Information source
Hospitalized incidence rate (per 100,000 inhabitants)			
0 to 2 months	119	71–191	MBDS
3 to 4 months	26	16–44	
5 to 6 months	5	4–7	
7 to 11 months	4	2–6	
<12 months	153	93–247	
Mortality (per 100,000 inhabitants)			
	0.84	0.41–1.46	
Cases with infection source, %			
Maternal	21	15–42	Uriona SM et al. [6]; Wiley KE et al. [14]
Either parent	40	30–60	
Tdap vaccine effectiveness in adults, %			
	85	70–92	Uriona SM et al. [6]; Wiley KE et al. [14]
Protection by maternal antibodies in VPW, %			
	60	40–80	Ward et al. [33]; Zhang et al. [13]
Live births (Spain, 2012)			
		454,648	INE
Deliveries (Spain, 2012)			
		456,130	
Cost, euros			
Tdap dose	8	Maximum price (without VAT) in 2012 Framework Agreement	
Dose administration	9	DOGC	
Contact tracing	300	Author's estimation (Appendix 1)	
Hospitalization	3000	DRG (MBDS)	

DOGC, Official Journal of the Catalanian Government; DRG, Spanish diagnosis-related group; INE, Spanish Statistics Institute; MBDS, minimum basic data set; VPW, vaccination of pregnant women.

vaccinated [11], may be more effective than current programs for preventing pertussis in children younger than 1 year.

In addition to morbidity and mortality criteria, assessment of strategies to protect this vulnerable pediatric population from pertussis should include individualized pharmaco-economic studies [12,13] to take into consideration the local epidemiologic situation [14]. The differences in the incidence of pertussis among countries of the European Union, recognized by the ECDC, besides the differences among them in the vaccination schedules, limit extrapolation of models from other countries [15]. In Spain there has been a real concern for the increased incidence of pertussis, and additional vaccination strategies have been proposed [16], but information on the impact of these additional strategies is scarce.

In this study, we estimated the impact and the benefit-to-cost ratios of two new additional vaccination approaches (the cocoon strategy and vaccination of pregnant women) in reducing pertussis hospitalizations and deaths in children younger than 1 year in Spain, relative to the current vaccination programs used in our country.

2. Materials and methods

A cost-benefit analysis with a time horizon of one year was conducted from the perspective of the publically-funded Spanish healthcare system, using the cohort of children born in 2012 as the reference. We compared the cost and health benefits of two additional vaccination strategies to protect children aged <1 year: vaccination of pregnant women (VPW) in the third trimester of gestation and the cocoon immunization strategy, including only vaccination of the mother and father. A decision tree model was used because it is well-suited for an acute care episode with a short convalescent period [17]. Spanish health system covers direct cost. Data for the study were obtained from Spanish public healthcare databases, and published information from other countries when data for Spain were not available.

2.1. Vaccination strategies

For the purposes of the study, the efficacy of the acellular diphtheria-tetanus-pertussis (Tdap) vaccine was defined as 85% in individuals aged 15–65 years [18,19]. In the cocoon strategy,

vaccination would be performed in the immediate postpartum period, and immunity would be acquired at 2 weeks. The percentage of children <1 year infected by their parents was obtained by reviewing the results of contact-tracing studies. In a recent systematic review [8], the parents were the source of transmission in 39% to 57% of cases. In a study performed in our setting [7], the mother was the source of infection in 21% of cases, and either parent in 39%.

In the VPW strategy, the mother would be vaccinated between week 29 and week 36 of gestation, 85% of mothers would be protected at the time of delivery, and 60% of neonates born of vaccinated mothers would be protected during the first 2 months of life by passage of maternal antibodies across the placenta [20,21].

2.2. Risk of hospitalization and death

The yearly number of pertussis hospitalizations in children <1 year from 2009 to 2011 was used to estimate the annual incidence of this condition, because there is evidence for under-reporting of pertussis in the national disease surveillance system [22]. We used the data included in the Minimum Basic Data Set (MBDS) for hospital discharges with a pertussis-related primary or secondary diagnosis (ICD-9-CM 033 codes) during the last epidemic cycle in Spain, occurring between 2009 and 2011. Coverage of the MBDS in Spain is 100% of hospitals within the national healthcare system; 99.5% of the Spanish population has access to this system. Pertussis is usually more severe in the population aged <1 year, and it is very likely that all cases are diagnosed and hospitalized [23]. Hence, it was assumed that all cases occurring in this period had been detected and included. The denominator used was the number of live births, obtained from the Instituto Nacional de Estadística (INE, Spanish Statistics Institute; http://www.ine.es/inebmenu/mnu_dinamicapob.htm).

Mortality was calculated based on the 12 pertussis-related deaths in children 0 to 2 months of age that occurred in the period of 2009 to 2011.

2.3. Absolute reduction in the risk of hospitalization or death

The absolute decrease in hospitalization risk was estimated according to the parameters listed in Table 1. For the cocoon strategy, the vaccination effectiveness (VE) of a dose of Tdap was

multiplied by the percentage of cases whose source of transmission was either parent and by the pertussis hospitalization risk in infants <1 year.

$$\begin{aligned} & \text{[Absolute risk reduction for hospitalization]} \\ & = [\text{VE}] \times [\% \text{ of cases whose source was the mother or father}] \\ & \quad \times [\text{hospitalization risk}] \end{aligned}$$

In the group of infants 0 to 2 months old, the protection achieved by vaccinating parents at the time of delivery was considered to take effect 2 weeks later; therefore, the VE was weighted by multiplying by 0.75 (effectiveness during 6 of the 8 weeks included in this period).

The absolute risk reduction associated with VPW was calculated by multiplying the VE of a dose of Tdap in adults by the percentage of cases whose source was the mother and by the pertussis hospitalization risk in infants <1 year.

$$\begin{aligned} & \text{[Absolute risk reduction for hospitalization]} \\ & = [\text{VE}] \times [\% \text{ of cases whose source was the mother}] \\ & \quad \times [\text{hospitalization risk}] \end{aligned}$$

For the population of infants aged 0 to 2 months, the absolute risk reduction for hospitalization took into account two protective mechanisms of vaccination. First, transference of maternal antibodies across the placenta, in which the percentage of preventable cases was calculated by multiplying the VE by the proportion of VPW whose newborns had protective antibodies and by the hospitalization risk. And second, absence of exposure to pertussis transmitted by the mother: in newborns without protective antibodies but whose mothers were protected by vaccination, the absolute risk reduction was the product of the VE, the proportion of VPW whose newborns lacked antibodies, the percentage of cases of maternal source, and the hospitalization risk (Fig. 1).

$$\begin{aligned} & \text{[Absolute risk reduction for hospitalization from 0 to 2 months]} \\ & = [\text{VE}] \times [\text{proportion of infants with maternal antibodies}] \\ & \quad \times [\text{hospitalization risk}] + [\text{VE}] \\ & \quad \times [1 - \text{proportion of infants with maternal antibodies}] \\ & \quad \times [\% \text{ of cases whose source was the mother}] \\ & \quad \times [\text{hospitalization risk}] \end{aligned}$$

2.4. Number of persons needed to vaccinate

To estimate the number needed to vaccinate (NNV) to prevent one pertussis hospitalization in a child <1 year we calculated the inverse of the absolute risk reduction. For the cocoon strategy (CS), the NNV was calculated by multiplying the inverse of the absolute risk reduction by 2 (mother and father).

$$\begin{aligned} [\text{NNV VPW}] &= 1/[\text{absolute reduction in hospitalization risk}] \\ [\text{NNV CS}] &= 2 \times 1/[\text{absolute reduction in hospitalization risk}] \end{aligned}$$

To calculate the total number of mothers and fathers to vaccinate in the cocoon strategy, we used the number of live births in the reference year; to estimate the total number of pregnant women to vaccinate, we used the number of deliveries in the reference year.

2.5. Cost-benefit analysis

The economic measure used was the benefit-to-cost ratio (BCR), defined as the ratio between the benefits (savings in hospitalizations and other costs) and the net cost of the new vaccination strategy.

$$\begin{aligned} & \text{[Benefit-to-cost ratio]} \\ & = ([\text{cost of treatment under current vaccination strategy}] \\ & \quad - [\text{cost of treatment under new vaccination strategy}]) \\ & \quad / ([\text{cost for vaccination under current vaccination strategy}] \\ & \quad - [\text{cost for vaccination under new vaccination strategy}]), \\ & \text{expressed in euros.} \end{aligned}$$

The median cost of pertussis hospitalization was based on data from the Spanish Diagnosis-Related Groups. These are estimations of hospitalization costs, including the hospital stay and the use of other resources. The costs of contact tracing, performed when a case is diagnosed in children <1 year (medical and nursing visits, diagnostic tests, prophylactic antibiotic treatment) were also contemplated in this calculation (see Figure, Supplemental file 1).

The vaccination cost included the price of the vaccine dose and the administration cost according to the 2012 Framework Agreement in Catalonia [24]. Because adverse events due to acellular pertussis vaccine are uncommon and generally mild, their associated costs were not included in the analysis. The budgetary impact of introducing each additional new strategy was estimated based on the assumption that vaccination coverage would be between 50% and 100%.

2.6. Sensitivity analysis

Univariate deterministic sensitivity analysis was performed for the risk of hospitalization, the proportion of pertussis cases whose source was either parent, and the proportion of newborns protected by maternal antibodies. The analysis was carried out with Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, WA).

3. Results

During the most recent pertussis epidemic cycle in Spain (2009–2011), the average yearly incidence was 153.44 hospitalizations per 100,000 children <1 year of age. The lowest incidence of hospitalizations was in 2009 and the highest in 2011 for all age groups (see Figure, Supplemental file 2).

In the absence of parental vaccination, an estimated 698 hospitalizations in children <1 year and 539 in children <2 months would have occurred in 2012. The cost of the pertussis-related hospitalizations would have been €2,302,054 (see Figure, Supplemental file 2).

The estimated absolute risk reduction of hospitalization in infants aged <1 year would be 42.1/100,000 with cocooning and 75.2/100,000 with VPW.

The NNV to prevent one hospitalization in infants <1 year would be 4,752 persons with the cocoon strategy and 1331 persons with VPW. To prevent one death, the NNV would exceed 900,000 with cocooning and 200,000 with VPW (Table 2).

In the year with the highest incidence of pertussis (247 hospitalizations per 100,000), the NNV to avoid one hospitalization would have been 2945 persons for cocooning and 827 persons for VPW, whereas in the year with the lowest incidence (93 hospitalizations per 100,000), the NNV would increase by more than 160% for both strategies.

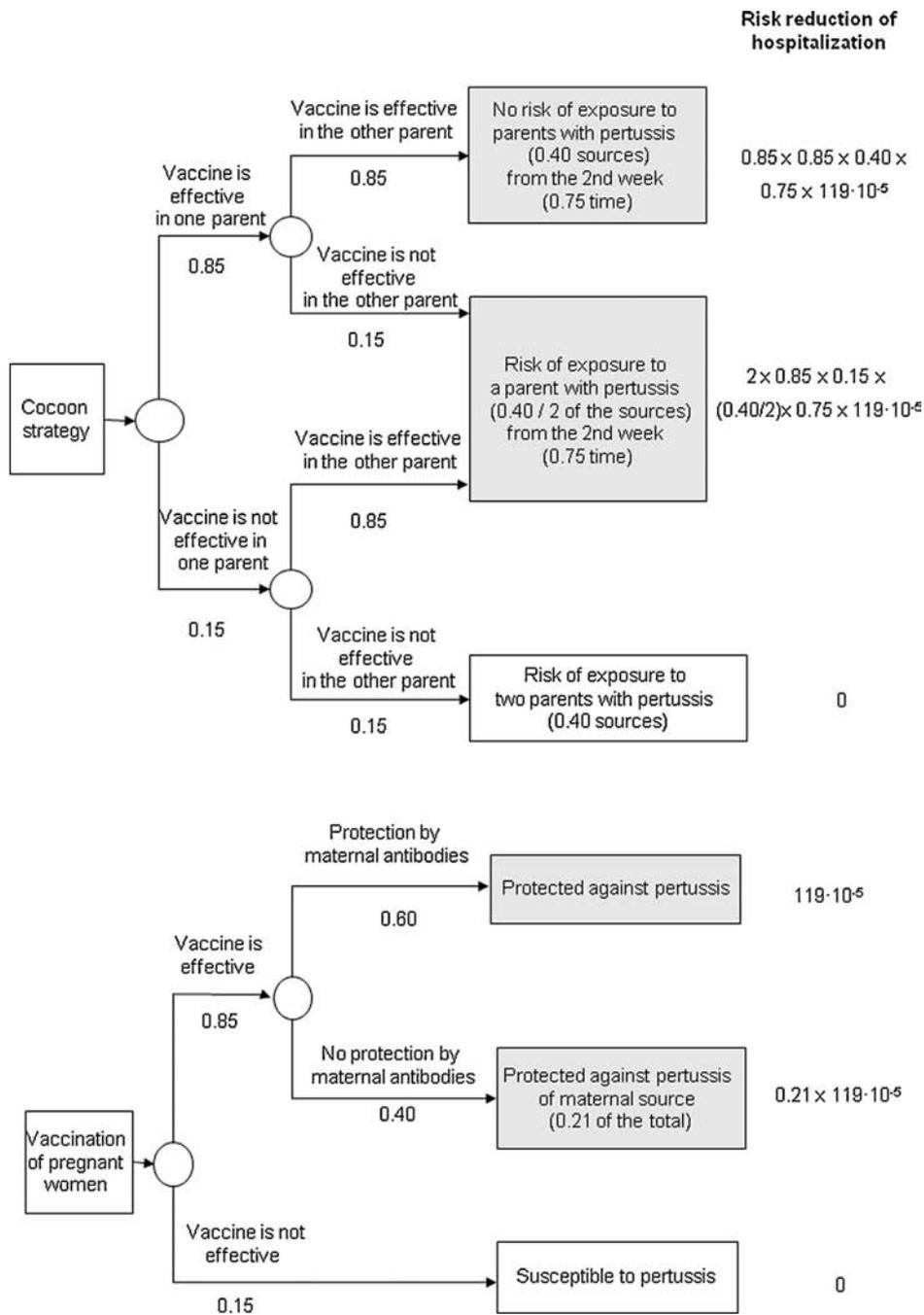


Fig. 1. Reduction in the risk of hospitalization in infants <2 months of age with the use of additional vaccination strategies (cocoon strategy and vaccination of pregnant women).

In the deterministic sensitivity analysis according to the percentage of infants <1 year infected by either parent, the NNV for cocooning would range from a maximum of 31,191 parents (for 10% of infants infected by parents) to a minimum of 3466 parents (for 90% of infants infected by parents) in a low-incidence situation. In high-incidence conditions, the NNV would be 11,780 and 1309 parents for 10% and 90%, respectively, of infants infected by parents (Fig. 2).

Using the VPW strategy in a low-incidence situation, the NNV would be 4676 pregnant women if the protective effectiveness of maternal antibodies were 10% and 1682 women if protection were 90%. In periods of high incidence, the NNV would be 1756 and 628 pregnant women for 10% and 90% effectiveness, respectively (Fig. 3).

The benefit-to-cost ratio was 0.04 for cocooning and 0.15 for VPW (Table 3).

Table 2

Estimation of the impact of the cocoon strategy and vaccination of pregnant women compared with the current immunization program. Number needed to vaccinate (NNV) to prevent one infant pertussis hospitalization and death, and the cost.

	Cocoon vaccination strategy ^a		Vaccination of pregnant women ^b	
	0 to 2 months	< 1 year	0 to 2 months	< 1 year
Absolute reduction in the risk of hospitalization ^c	30.3	42.1	69	75.2
Number hospitalizations avoided (2012 cohort)	137.4	191.4	313.4	341.7
Cost hospitalizations avoided, euros	453,548.63	631,515.53	1,034,090.89	1,127,523.51
NNV to prevent one hospitalization ^d	6616	4752	1451	1331
Cost of vaccinations needed to prevent one hospitalization, euros	111,479.6	80,063.6	24,447.3	22,421.4
NNV to prevent one death ^d		936,715		205,420
Cost of vaccinations needed to prevent one death, euros		15,783,648		3,461,326

^a Assumptions in cocoon strategy: Tdap vaccine effectiveness: 85%; Cases whose infection source was a parent: 40%.

^b Assumptions in vaccination of pregnant women: Tdap vaccine effectiveness: 85%; Cases with maternal infection source: 21%; Newborns protected by maternal antibodies: 60%.

^c Per 100,000 births.

^d NNV, number needed to vaccinate.

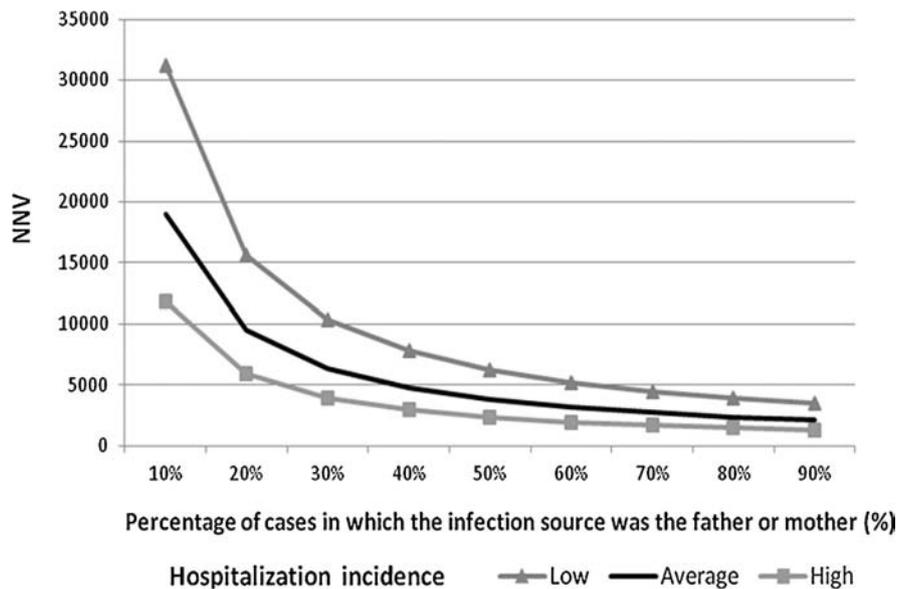


Fig. 2. Number needed to vaccinate to prevent pertussis hospitalization in children <1 year with the cocoon strategy, according to hospitalization incidence and percentage of cases whose infection source is the father or mother (Tdap effectiveness, 85%).

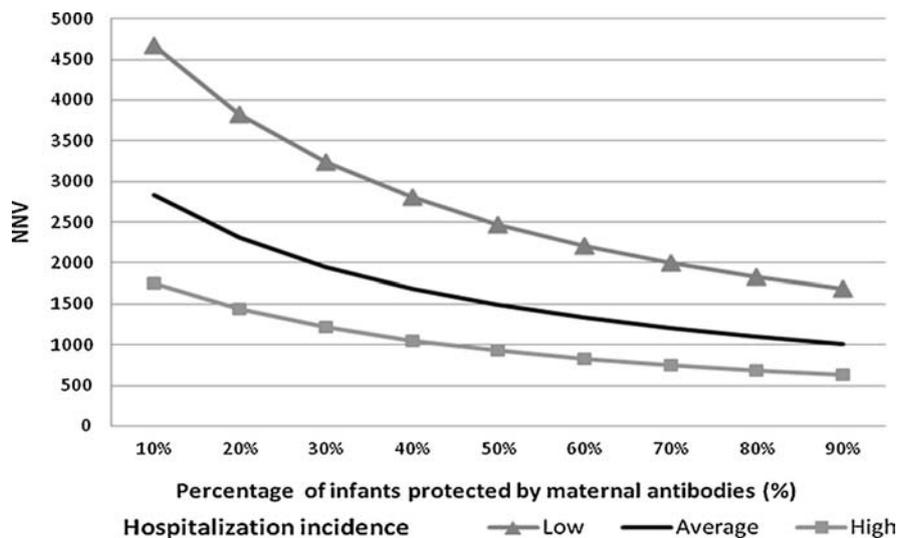


Fig. 3. Number needed to vaccinate to prevent pertussis hospitalization in children <1 year using vaccination of pregnant women, according to hospitalization incidence and percentage of infants protected by maternal antibodies (cases with maternal source, 21%; vaccine effectiveness, 85%).

Table 3

Cost–benefit analysis: cost comparison between the current strategy (no additional vaccination) versus the cocoon strategy and vaccination of pregnant women, according to vaccine coverage.

	Current program	Cocoon strategy	Vaccination of pregnant women
Hospitalization costs, euros			
Vaccine coverage 50%	2,302,054	1,986,296.4	1,738,292.4
Vaccine coverage 80%	2,302,054	1,796,841.7	1,400,035.3
Vaccine coverage 100%	2,302,054	1,670,538.6	1,174,530.6
Vaccination costs, euros			
Vaccine coverage 50%	0	7,660,818.8	3,826,045.3
Vaccine coverage 80%	0	12,257,310.1	6,121,672.4
Vaccine coverage 100%	0	15,321,637.6	7,652,090.5
Total medical costs, euros			
Vaccine coverage 50%	2,302,054	9,647,115.2	5,564,337.6
Vaccine coverage 80%	2,302,054	14,054,151.8	7,521,707.7
Vaccine coverage 100%	2,302,054	16,992,176.2	8,826,621.1
Net cost, euros			
Vaccine coverage 50%		7,345,061.0	3,262,283.5
Vaccine coverage 80%		11,752,097.7	5,219,653.6
Vaccine coverage 100%		14,690,122.1	6,524,567.0
Benefit (hospitalization cost avoided), euros			
Vaccine coverage 50%		315,757.7	563,761.8
Vaccine coverage 80%		505,212.4	902,018.8
Vaccine coverage 100%		631,515.5	1,127,523.5
Benefit-to-cost ratio			
Vaccine coverage 50%		0.04	0.15
Vaccine coverage 80%			
Vaccine coverage 100%			

Based on an absolute number of 454,648 live births (2012), the budgetary impact of the cocooning strategy would be €15,321,638 if 100% of fathers and mothers were vaccinated and €7,660,819 if 50% were vaccinated. In the VPW strategy and based on 456,130 deliveries (2012), the budgetary impact would be €7,652,091 or €3,826,045.3, with vaccination coverage of 100% or 50% of pregnant women, respectively (Table 3).

4. Discussion

In the specific epidemiologic situation of Spain, the VPW strategy would be more favorable than cocooning in terms of the NNV and the net benefit-to-cost ratio for reducing pertussis-related hospitalizations and death in infants younger than 1 year. The NNV for immunization to prevent one hospitalization would be 4752 persons with cocooning and 1331 with VPW. Several related articles including cost evaluations have also indicated that cocooning is not an efficient approach to reduce pertussis hospitalizations and deaths in this age group in settings where there is a low incidence of the infection. In the 2005 to 2009 period in Canada [25], the NNV was more than 10,000 to prevent one hospitalization and at least 1 million to prevent one death in infants <1 year, in a setting with an incidence of 57 hospitalizations per 100,000 inhabitants and a 35% risk of transmission from the infant's parents. For the 2005 to 2010 period in Italy [26], the NNV to prevent one hospitalization in children <1 year was almost 10,000, with an incidence of 54 hospitalizations per 100,000. A study performed in the United States [27] estimated that the NNV to prevent one hospitalization in infants <6 months would be 29% and 61% higher if the vaccine was administered at 2 weeks following birth versus 2 weeks before delivery. By contrast, in 2011 in Chile [28], implementation of cocooning with 55% coverage in regions with high pertussis morbidity and mortality yielded an 84% decrease in deaths in infants <6 months, although there was no impact on the incidence of pertussis.

Recent cost-effectiveness studies comparing VPW with cocooning have obtained discordant results due to different assumptions used by the authors in the models. In the Netherlands, Westra et al. [29] reported that the cocoon strategy (mothers and fathers would be vaccinated) was more cost-effective than VPW from the payer's perspective (€ 4600/QALY vs. € 3500/QALY respec-

tively), although cocooning would be more expensive to implement (incremental cost was 9,140,000€ for cocooning and 4,053,000€ for VPW). Lugnér et al. [30] reported that cocooning (including only vaccination of the mother after birth) had an incremental cost-effectiveness ratio better than maternal vaccination (€89,000/QALY vs 126,000/QALY). But in this study, average vaccination costs for the cocoon strategy were lower than VPW, because in the cocooning strategy the authors assumed that all new mothers would be vaccinated only if they had not received the vaccine in the previous 5 years and in VPW all pregnant women would have to be vaccinated during each pregnancy.

Furthermore, both studies have considered pertussis avoided cases in adults with each strategy and their time horizon was longer (8 years in Westra et al. and 10 years in Lugnér et al.)

In the United States, Terranella et al. [31] concluded that VPW prevented a larger number of pertussis cases, hospitalizations, and deaths in infants <1 year and was more cost-effective than cocooning.

The US Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) has recommended vaccination of pregnant women since October 2011 and revaccination with Tdap in each pregnancy since October 2012 [10]. It is not yet possible to evaluate the impact of this strategy, since vaccination coverage to date is very small.

To control the increase in morbidity and mortality in children <1 year in the United Kingdom, vaccination of pregnant women at weeks 28 to 38 of gestation was implemented in 2012. The effectiveness of the VPW strategy for protecting children <3 months was estimated at 91% (95% CI: 84–95%) [9]. Furthermore, this approach has proven safe both for mothers and the fetus, yielding no evidence of increased risk of any adverse events [32]. Higher antibody concentration at birth may inhibit the response to subsequent infant immunization, but this inhibitory effect of maternal antibody varies between vaccines. Recent studies show that this blunting effect did not affect infant immunization response in a clinically relevant manner for pertussis, so it was not considered in the analysis [33].

The first Autonomous Community of Spain to incorporate the VPW strategy was Catalonia, in February 2014 [34]. The recommendation included vaccination of all pregnant women starting from the 27th week of gestation, with revaccination in every successive pregnancy. According to the INE, Spanish women have an average

of 1.3 children, with an average of 2 to 3 years between pregnancies; hence, most women would receive two doses of vaccine during their childbearing years.

The main limitation to consider would be coverage. In Spain, flu vaccination coverage in pregnant women is only around 13% [5]. A qualitative research [35] reported that women were more likely to be vaccinated against pertussis to protect their infant than to be vaccinated against influenza. Women perceived influenza as a risk only for the mother whereas they viewed pertussis as a potential risk to their infant's health. Obstetricians and midwives should be implicated in incorporating additional vaccination strategies for pregnant women and parents in clinical practice. Information campaigns in the general population are required to raise awareness of the need for measures to protect children against pertussis in the first months of life.

The willingness of pregnant women to be vaccinated depends largely on the information received from health professionals. In one study in Australia [36], 80% of pregnant women surveyed said they would be vaccinated against pertussis if their doctor recommended it. Although the cocoon strategy is recommended in Australia, 68% of pregnant women in the same study said that they had not received the indication for vaccination in the immediate postpartum period. Another study has shown that gynecologists and obstetricians recommend the vaccination if they have proper knowledge of the infection and the characteristics of the vaccine [37].

The risk of serious complications or sequelae that may limit the quality of life of patients affected by pertussis is low and direct information about quality of life in children under one year is not available; therefore, the quality-adjusted life-year was not used as a measure of benefit in our study. Cost-benefit studies supplement cost-effectiveness studies and provide a guide for policy-makers regarding the economic impact of incorporating new vaccination strategies [38]. NNV calculation is a simple and useful method for comparing these strategies.

Estimations were only made from the perspective of the Spanish public health system. Social costs such as home care and parental loss of productivity were not included because parents in Spain are entitled to paid maternity leave for the first 16 weeks following a birth and in case a child must be hospitalized.

The main limitation of this study is related to the data sources used and the assumptions the authors made to perform the calculations when no actual data were available. For example, Tdap vaccine effectiveness was estimated at 85% based on a study reporting 92% effectiveness (95% CI, 32%–99%) in adults aged 15 to 65 years [18] and on observational study, in which effectiveness varied from 65% to 85% to prevent pertussis for a single dose of Tdap in adolescents [19].

In a study conducted in Catalonia, the prevalence of pertussis-susceptible infants born in 2013 was 90% (cord blood anti-PT ≤ 40 IU/mL) and 2% of pregnant women had high anti-PT levels (>100 IU/mL), a sign of a recent infection [39]. The protection that VPW confers on the newborn has been estimated in recent studies, and the effectiveness is higher than the figure used in the initial assumption of this study. A study performed in the United States compared protective antibody levels in newborns of mothers who were vaccinated or not during pregnancy; the percentage of newborns with protective levels of anti-pertussis toxin (>5 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) units [ELU]/mL) was 88.5% in vaccinated mothers versus only 40.4% in non-vaccinated mothers [40]. The sensitivity analysis showed that the results could change depending on the values contemplated for the main variables.

In conclusion, the high risk of pertussis in infants requires direct action with short-term protective measures. The results of this study indicate that the number of persons needed to

vaccinate and the benefit-to-cost ratio would be more favorable for the VPW approach than for the cocoon strategy. However, additional cost-effectiveness studies are needed in order to increase decision makers' willingness to pay to avoid hospitalization or death from pertussis.

Conflicts of interest

None.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.045>.

References

- [1] Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012 – the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med* 2012;367:785–7. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1209051>.
- [2] Van der Maas NaT, Mooi FR, de Greeff SC, Berbers GaM, Spaendonck MaEC, de Melker HE. Pertussis in the Netherlands, is the current vaccination strategy sufficient to reduce disease burden in young infants? *Vaccine* 2013;31:4541–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.07.060>.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis epidemic – Washington, 2012. *MMWR* 2012;61:517–22.
- [4] Sizaire V, Garrido-Esteba M, Masa-Calles J, Martínez de Aragón MV. Increase of pertussis incidence in 2010 to 2012 after 12 years of low circulation in Spain. *Euro Surveill* 2014;19. Available: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20875>, pii=20875.
- [5] Grupo de Trabajo Tos Ferina 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Available: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/TosFerina.pdf> [accessed 02.01.2015].
- [6] Rozenbaum MH, De Cao E, Postma MJ. Cost-effectiveness of pertussis booster vaccination in the Netherlands. *Vaccine* 2012;30:7327–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.026>.
- [7] Uriona SM, Martínez X, Campins M, Codina G, Ferrer A, Rodrigo JA, et al. Contact tracing of paediatric pertussis cases at a tertiary hospital in Barcelona, Spain. *Med Clin (Barc)* 2013;141:376–81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.09.017>.
- [8] Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine* 2013;31:618–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.052>.
- [9] 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;6736:1–8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60686-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60686-3).
- [10] Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR* 2013;62:131–5.
- [11] Coudeville L, Van Rie A, Getsios D, Caro JJ, Crépey P, Nguyen VH. Adult vaccination strategies for the control of pertussis in the United States: an economic evaluation including the dynamic population effects. *PLoS One* 2009;4:e6284. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0006284>.
- [12] Black S. The role of health economic analyses in vaccine decision making. *Vaccine* 2013;31:6046–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.008>.
- [13] Grupo de Trabajo Criterios 2011 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España. 2011. Available: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/Criterios.ProgramaVacunas.pdf> [accessed: 02.01.2015].
- [14] Millier A, Aballea S, Annemans L, Toumi M, Quilici S. A critical literature review of health economic evaluations in pertussis booster vaccination. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2012;12:71–94. <http://dx.doi.org/10.1586/erp.11.94>.
- [15] European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological Report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm; 2013. Available: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2013.pdf> [accessed: 02.01.2015].
- [16] Campins M, Moreno-Pérez D, Miguel AG, González-Romo F, Moraga-Llop FA, Arístegui-Fernández J, et al. Tos ferina en España. Situación epidemiológica y

- estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tos ferina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31:240–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.12.011>.
- [17] Hay JW. Evaluation and review of pharmacoeconomic models. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1867–80, <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.5.9.1867>.
- [18] Ward JI, Cherry JD, Chang S-J, Partridge S, Lee H, Treanor J, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005;353:1555–63, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050824>.
- [19] Wei SC, Tatti K, Cushing K, Rosen J, Brown K, Cassidy P, et al. Effectiveness of adolescent and adult tetanus, reduced-dose diphtheria, and acellular pertussis vaccine against pertussis. *Clin Infect Dis* 2010;51:315–21, <http://dx.doi.org/10.1086/653938>.
- [20] Shakib JH, Ralston S, Raissy HH, Stoddard GJ, Edwards KM, Byington CL. Pertussis antibodies in postpartum women and their newborns. *J Perinatol* 2010;30:93–7, <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2009.138>.
- [21] Healy CM, Munoz FM, Rench Ma, Halasa NB, Edwards KM, Baker CJ. Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. *J Infect Dis* 2004;190:335–40, <http://dx.doi.org/10.1086/421033>.
- [22] Fernández-Cano MI, Armadans Gil L, Martínez Gómez X, Campins Martí M. Incidence of whooping cough in Spain (1997–2010): an underreported disease. *Eur J Pediatr* 2014;173:721–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-013-2228-8>.
- [23] Fernández-Cano MI, Armadans-Gil L, Alvarez-Bartolomé M, Rodrigo-Pendás JA, Campins-Martí M. Hospitalization due to whooping cough in Spain (1997–2011). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:638–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.11.006>.
- [24] Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. ORDRE SLT/42/2012, de 24 de febrer, per la qual es regulen els supòsits i conceptes facturables i s'aproven els preus públics corresponents als serveis que presta l'Institut Català de la Salut. *Diari Oficial de Catalunya* 2012;6079:10706–856. Available: <http://portaladogc.gencat.cat/utillsEADOP/PDF/6079/1227866.pdf> [accessed: 02.01.2014].
- [25] Skowronski DM, Janjua NZ, Tsafack EPS, Ouakki M, Hoang L, De Serres G. The number needed to vaccinate to prevent infant pertussis hospitalization and death through parent cocoon immunization. *Clin Infect Dis* 2012;54:318–27, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir836>.
- [26] Meregaglia M, Ferrara L, Melegaro A, Demicheli V. Parent “cocoon” immunization to prevent pertussis-related hospitalization in infants: the case of Piemonte in Italy. *Vaccine* 2013;31:1135–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.12.061>.
- [27] Peters TR, Banks GC, Snively BM, Poehling KA. Potential impact of parental Tdap immunization on infant pertussis hospitalizations. *Vaccine* 2012;30:5527–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.047>.
- [28] World Health Organization-Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). Pertussis working group. Background paper. April 2014. CCV, Geneva; Available: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/SAGE_yellow_book_april.2014.pdf?ua=1 [accessed:02.01.2014].
- [29] Westra Ta, de Vries R, Tamminga JJ, Sauboin CJ, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis of various pertussis vaccination strategies primarily aimed at protecting infants in the Netherlands. *Clin Ther* 2010;32:1479–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.07.017>.
- [30] Lugné AK, van der Maas N, van Boven M, Mooi FR, de Melker HE. Cost-effectiveness of targeted vaccination to protect new-borns against pertussis: comparing neonatal, maternal, and cocooning vaccination strategies. *Vaccine* 2013;31:5392–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.028>.
- [31] Terranella A, Asay GRB, Messonnier ML, Clark TA, Liang JL. Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis. *Pediatrics* 2013;131:e1748–56, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-3144>.
- [32] Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ* 2014;4219:1–6, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g4219>.
- [33] Jones C, Pollock L, Barnett SM, Battersby A, Kampmann B. The relationship between concentration of specific antibody at birth and subsequent response to primary immunization. *Vaccine* 2014;32:996–1002, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.104>.
- [34] Vilajeliu A, Urbiztondo L, Martínez M, Batalla J, Cabezas C. Vacunació de les dones embarassades contra la tos ferina a catalunya. Barcelona; 2014. Available: <http://www.canalsalut.gencat.cat/> [accessed:02.01.2014].
- [35] Wiley KE, Cooper SC, Wood N, Leask J. Understanding pregnant women's attitudes and behavior toward influenza and pertussis vaccination. *Qual Health Res* 2014, <http://dx.doi.org/10.1177/1049732314551061> [Epub ahead of print].
- [36] Wiley KE, Massey PD, Cooper SC, Wood N, Quinn HE, Leask J. Pregnant women's intention to take up a post-partum pertussis vaccine, and their willingness to take up the vaccine while pregnant: a cross sectional survey. *Vaccine* 2013;31:3972–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.015>.
- [37] Kao C-C, Huang S-Y, Cheng P-J, Shaw S-W, Chueh H-Y, Chang S-D, et al. Factors associated with the intention to recommend pertussis vaccination for postpartum women: a survey in Taiwan of obstetrician-gynecologists' knowledge, beliefs, and attitudes. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012;51:222–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2012.04.010>.
- [38] López Bastida J, Oliva J, Antónanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. A proposed guideline for economic evaluation of health technologies. *Gac Sanit* 2010;24:154–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2009.07.011>.
- [39] Plans P, Alvarez E, de Ory F, Campins M, Payà T, Balfagón P, et al. Prevalence of antibody to *Bordetella pertussis* in neonates and prevalence of recent pertussis infection in pregnant women in catalonia (Spain) in 2003 and 2013. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:1114–8, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000413>.
- [40] Gall Sa, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.11.024>, 334.e1-5.

Supplemental Digital Content 1. Cost estimation of contact-tracing study

Concept	Price €
Average number of contacts per case^a	4
Medical visits (one per each contact)^b	160.00
Non-emergency medical visits in health center	40.00
Nurse visits for sampling^b	37.00
Non-emergency nurse visits in health center	28.00
Vaccinations, Blood collection, injection and other nursing techniques	9.00
Diagnostic tests for contact with clinical symptoms^b (25% of contacts^a)	79.23
Real-time PCR cost for <i>Bordetella pertussis</i>	66.25
Specific culture cost for <i>Bordetella pertussis</i>	12.98
Antibiotic treatment for all contacts	15.12
Azythromycin (5 days) ^c	3.78
Total cost of study and treatment of contacts	291.35

a Source: Uriona S. et al. Contact-tracing of pediatric pertussis cases at a tertiary hospital in Barcelona, Spain

b Official Journal of the Catalanian Government (Diario Oficial de la Generalitat de Catalunya. Núm. 6079 – 2.3.2012. Orden SLT/42/2012 of 24 February), by which billable circumstances and concepts are regulated and the cost of services provided by the Catalan Institute of Health are approved.

c Ministry of Health (Spanish Government). Lower prices for drugs provided to outpatients requiring official prescription for dispensing or dispensing order (April 2012).

Supplemental Digital Content 2. Estimation of the hospitalization risk, number of hospitalizations, and costs by age group when parents are not vaccinated (current situation)

	Hospitalization risk ^a	Hospitalization cases ^b	Hospitalization costs (€) ^c
<1 year			
2009-2011	153.44	698	2,302,054
Low (2009)	93.15	447	1,342,077
High (2011)	247.36	1188	3,564,000
0 to 2 months			
2009-2011	118.55	539	1,778,622
Low (2009)	70.84	340	1,020,692
High (2011)	190.52	915	2,745,000

^aPer 100,000 births

^b2012 live births

^c2012 prices