

**WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD****RELEVÉ ÉPIDÉMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE**1<sup>ST</sup> OCTOBER 2010, 85<sup>TH</sup> YEAR / 1<sup>ER</sup> OCTOBRE 2010, 85<sup>E</sup> ANNÉE

No. 40, 2010, 85, 385–400

<http://www.who.int/wer>**Vacunas antitosferínicas:  
Documento de posición de la OMS**

De conformidad con su cometido de brindar orientación a los Estados Miembros en materia de asuntos de política sanitaria, la OMS publica regularmente una serie de documentos de posición actualizados sobre vacunas monovalentes y combinadas contra enfermedades que tienen repercusiones internacionales en la salud pública. En estos documentos, que se refieren principalmente al uso de las vacunas en programas de inmunización a gran escala, se resume la información esencial sobre enfermedades y vacunas, y al final se enuncia la posición actual de la OMS con respecto a la utilización de estas últimas en el contexto mundial. Los documentos han sido examinados por muchos expertos de la OMS y externos; además, desde el año 2006 son revisados y avalados por el Grupo Asesor Estratégico de Expertos en materia de Inmunización de la OMS. Los documentos de posición están destinados principalmente a los funcionarios de salud pública y los directores de los programas de vacunación. No obstante, también pueden resultar de interés para los organismos internacionales de financiación, los fabricantes de vacunas, la comunidad médica, los medios de información científica y el público en general.

El presente documento de posición de la OMS sobre las vacunas antitosferínicas sustituye al documento correspondiente que se publicó en el *Weekly Epidemiological Record* en enero de 2005. Las notas a pie de página remiten a un número reducido de referencias esenciales; los resúmenes correspondientes y las listas más completas de referencias, en inglés, pueden consultarse en: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

En dicho sitio Web se pueden consultar también los cuadros de clasificación en que se valora la calidad de las pruebas científicas que respaldan algunas de las conclusiones clave y se mencionan en el propio documento.

**Antecedentes****Aspectos de salud pública**

La tos ferina es una causa importante de muerte en los lactantes de todo el mundo, y sigue constituyendo un problema de salud pública incluso en los países que tienen una cobertura de vacunación elevada. Cálculos de la OMS indican que en 2008 ocurrieron en el mundo unos 16 millones de casos, el 95% de ellos en países en desarrollo, y que alrededor de 195 000 niños murieron a causa de esta enfermedad.<sup>1</sup> La tos ferina es causada por la bacteria *Bordetella pertussis*, que se transmite de un individuo infectado a uno susceptible por medio de gotículas expulsadas por las vías respiratorias. En la etapa catarral temprana, es muy contagiosa y tiene una tasa de ataque secundario hasta del 90% en los contactos domésticos no inmunizados. Los pacientes que no reciben tratamiento pueden ser contagiosos durante 3 semanas o más después del inicio de los ataques de tos característicos, aunque la contagiosidad disminuye rápidamente después de la fase catarral. No son frecuentes los portadores crónicos de *B. pertussis*.

Antes de que las vacunas se difundieran ampliamente, la tos ferina era una de las enfermedades más comunes de la infancia en todo el mundo. Después de la vacunación a gran escala durante los años cincuenta y sesenta del siglo pasado, en el mundo industrializado se produjo una extraordinaria disminución (>90%) de la incidencia y la mortalidad. La vacuna antitosferínica (combinada con las anatoxinas diftérica y tetánica) ha formado parte del Programa Ampliado de Inmunización de la OMS desde su comienzo en 1974, y en 2008 aproximadamente el 82% de los lactantes de todo el mundo recibieron 3 dosis. La OMS calcula que en 2008 la vacunación evitó unas 687 000 muertes en todo el mundo.

Aunque se sabe poco acerca del tiempo que dura la protección conferida por la vacuna antitosferínica en los países en desarrollo, varios estudios en el mundo industrializado indican que la protección mengua al cabo de 4 a 12 años.<sup>2</sup> Está aumentando la frecuencia de tos ferina en niños mayores, adolescentes y adultos. Un estudio serológico realizado en los Estados Unidos mostró que un 21% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 13–32%) de adultos con tos prolongada (que había durado >2 semanas) padecían tos ferina.<sup>3</sup>

Adolescentes y adultos son fuentes importantes de transmisión de *B. pertussis* a los niños menores sin vacunar. Un estudio realizado en Alemania, el Canadá, los Estados Unidos y Francia demostró que cuando la tos ferina aquejaba a lactantes, los miembros de la familia —principalmente los padres— eran la fuente de *B. pertussis* en el 76% al 83% de los casos.<sup>4</sup> En el Brasil<sup>5</sup>

y Australia<sup>6</sup> se han notificado resultados semejantes. El cambio que representa el aumento de la incidencia de la enfermedad en los grupos de más edad observado en algunos países puede ser un aumento real, pero debe interpretarse con cautela habida cuenta de los adelantos en materia de diagnóstico y vigilancia.

### El agente patógeno y la enfermedad

*B. pertussis* es un cocobacilo gramnegativo pequeño, de cultivo difícil, que tiene una afinidad exclusiva por las mucosas de las vías respiratorias del ser humano. De cuando en cuando, otros agentes infecciosos, en particular *B. parapertussis*, pueden causar una enfermedad semejante a la tos ferina. Los miembros de la especie *Bordetella* pueden alterar su estado fenotípico según las condiciones del medio ambiente y expresar de diferente manera los factores de virulencia. Estos factores son la toxina tosferínica, la hemaglutinina filamentosa, la pertactina, las fimbrias de tipos 2 y 3, la toxina de adenilato-ciclasa, la citotoxina traqueal, el lipooligosacárido y la endotoxina de *B. pertussis*. No se conoce del todo el mecanismo patogénico de la tos ferina, pero la hemaglutinina filamentosa, la pertactina y las fimbrias facilitan la adherencia a las células blanco del hospedero, mientras que la toxina tosferínica, la citotoxina traqueal y la toxina de adenilato-ciclasa permiten que la bacteria destruya el revestimiento epitelial y evada el sistema inmunitario del hospedador: ambos fenómenos son importantes factores patogénicos.

Con el paso del tiempo se han observado cambios moderados en las secuencias genómicas de la pertactina y la toxina tosferínica bacterianas. No obstante, las inquietudes basadas en datos epidemiológicos —en el sentido de que la eficacia de las vacunas antitosferínicas actuales puede perderse gradualmente a causa de la deriva antigénica y la selección continua de los clones menos sensibles a las vacunas— no se han comprobado.<sup>7</sup> Aunque algunas cepas han mostrado resistencia a los macrólidos, no hay indicios de que esté surgiendo resistencia microbiana.

Al cabo de un periodo de incubación de 9 a 10 días (intervalo, de 6 a 20 días), los pacientes presentan síntomas catarrales, en particular tos. En el lapso de una a dos semanas pueden producirse los paroxismos de tos que terminan en el silbido espiratorio característico. En los casos típicos, la tos es particularmente intensa por la noche y con frecuencia va seguida de vómitos.<sup>8</sup> En los niños pequeños la tos ferina puede causar apnea y cianosis sin tos, mientras que en los adolescentes y adultos una tos persistente, que no es característica, puede ser la única manifestación. Las fases catarral, paroxística y de convalecencia de la enfermedad pueden durar varios meses.

Aunque la mayor parte de los casos de tos ferina clínicamente manifiesta se producen en niños de 1 a 5 años de edad, la afección grave y la muerte se han notificado principalmente en las primeras semanas o meses de vida.<sup>9</sup> En niños mayores, adolescentes y adultos la tos ferina suele pasar inadvertida porque con frecuencia tiene una evolución atípica.

En los países industrializados, las complicaciones como la bronconeumonía pueden presentarse en aproximadamente un 6% de los niños que sufren tos ferina; en las criaturas <6 meses la tasa de complicaciones puede ser cuatro veces más elevada.<sup>8</sup> Entre 1997 y 2000, se notificaron en total 29 134 casos de tos ferina en los Estados Unidos; de los 28 187 en que había datos clínicos suplementarios, un 20,0% requirieron hospitalización; un 5,2% contrajeron neumonía; un 0,8% padecieron crisis convulsivas; un 0,1% sufrieron encefalopatía; y un 0,2% murieron.<sup>10</sup> En los países en desarrollo, la tasa promedio de letalidad de la tos ferina se calculó en casi un 4% en los niños <1 año y un 1% en los de 1 a 4 años.<sup>11</sup> En el Senegal, por ejemplo, la tasa de letalidad en los niños <5 años fue de un 2,8%.<sup>12</sup> Después de la infección natural, los anticuerpos contra la toxina tosferínica —el único antígeno específico de *B. pertussis*— se encuentran tan solo en un 80% a un 85% de los pacientes. Ni el tipo ni la concentración de anticuerpos se correlaciona bien con la inmunidad; además, hasta la fecha no se ha observado que la inmunidad celular tenga una función protectora. La infección natural no confiere protección duradera contra la tos ferina.<sup>13</sup> Los antibióticos macrólidos, como la eritromicina, pueden evitar o moderar el cuadro clínico de la tos ferina cuando se administran en el periodo de incubación o al comienzo de la fase catarral. Durante la fase paroxística los antimicrobianos no modifican el curso clínico, pero pueden eliminar la bacteria de la nasofaringe y con ello reducir la transmisión.<sup>14</sup>

El diagnóstico etiológico se basa en el aislamiento de *B. pertussis* de muestras nasofaríngeas obtenidas durante la fase catarral y al principio de la fase paroxística. Tradicionalmente, el cultivo bacteriano se ha considerado el patrón de referencia de la confirmación mediante pruebas de laboratorio.<sup>15</sup> El cultivo bacteriano es específico pero poco sensible y exige medios de cultivo selectivos. La reacción en cadena de la polimerasa para *Bordetella* es más sensible y se puede efectuar con las mismas muestras biológicas obtenidas para el cultivo.<sup>16</sup> En la mayoría de los casos, el diagnóstico serológico se basa en la detección de un aumento significativo de la concentración de anticuerpos específicos contra la toxina tosferínica en muestras de suero pareadas. Estas muestras deben recogerse al comienzo de la fase catarral (suero de la fase aguda) y más o menos un mes después (suero de la convalecencia). Las concentraciones elevadas de anticuerpos en el suero de personas sin vacunar indican una infección reciente. Durante el año siguiente a la vacunación, las pruebas serológicas basadas en una muestra única de suero plantean problemas porque no permiten distinguir los anticuerpos que se producen después de la infección natural de los que aparecen después de la vacunación.

### Vacunas antitosferínicas

A lo largo de varias décadas, los programas que utilizan vacunas antitosferínicas de calidad comprobada para inmunizar a los lactantes han resultado muy apropiados para prevenir la enfermedad en este grupo de edad en todo el mundo. Hay dos tipos de vacunas antitosferínicas: las de células enteras, a base de bacterias *B. pertussis* muertas, y las acelulares, a base de ciertos componentes del microorganismo sumamente purificados. Los diferentes fabricantes emplean distintas cepas de *B. pertussis* y no se consigue con facilidad la «genealogía» de estas fuentes de la bacteria.<sup>7</sup> Además, una heterogeneidad considerable de los estudios complica el establecimiento de comparaciones de la eficacia experimental y la eficacia real de las diferentes vacunas.

## Vacunas antitosferínicas de células enteras

Las vacunas de células enteras se hacen con cultivos estandarizados de ciertas cepas de *B. pertussis*, cuyas bacterias posteriormente se matan, generalmente por calor, y se tratan con formol. Cada lote de vacuna se somete a extensas pruebas para determinar la potencia, toxicidad, esterilidad y concentración bacteriana. Los fabricantes aplican diferentes métodos de producción y por ello las vacunas de este tipo son relativamente heterogéneas. No se ha aclarado la función de las cantidades variadas de toxina tosferínica, lipopolisacárido, citotoxina traqueal o toxina de adenilato-ciclasa biológicamente activos en la eficacia experimental y real de las vacunas. Casi todas las vacunas de células enteras se combinan con las anatoxinas diftérica y tetánica. Algunas se combinan también con otras vacunas que se administran sistemáticamente durante la infancia, como las dirigidas contra *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib), virus de la hepatitis B (VHB) y la vacuna antipoliomielítica de virus inactivados. Todas las vacunas de células enteras contienen sales de aluminio como adyuvante y algunas llevan tiomersal u otros compuestos conservantes que se agregan a las presentaciones de dosis múltiples. Las vacunas de células enteras no deben congelarse sino almacenarse a una temperatura entre 2 y 8 °C.

La OMS ha establecido una serie de requisitos de calidad para la producción y liberación de los lotes de vacunas de células enteras.<sup>17</sup> Estas vacunas no están autorizadas para usarse sistemáticamente en niños mayores, adolescentes ni adultos.

## Capacidad inmunógena y eficacia experimental y real de las vacunas antitosferínicas de células enteras

La respuesta inmunitaria a las vacunas de células enteras va dirigida contra una gama de antígenos presentes en la célula bacteriana completa. Se han observado diferencias significativas en las respuestas inmunitarias a diversos antígenos entre las diferentes vacunas de este tipo. Una revisión sistemática<sup>18</sup> de los efectos de las vacunas antitosferínicas incluyó 49 ensayos controlados aleatorizados y 3 estudios de cohortes, y aplicó la definición de caso de tos ferina de la OMS;<sup>19</sup> se concluyó que la eficacia experimental acumulada de la vacuna de células enteras contra la tos ferina en niños era del 78%, pero variaba significativamente según las distintas vacunas. La eficacia experimental de la vacuna de células enteras sola varió desde el 61% (riesgo relativo [RR], 0,39; IC de 95%, 0,27–0,57) hasta el 89% (RR, 0,11; IC de 95%, 0,08–0,15); la de la vacuna combinada contra difteria, tétanos y tos ferina (DTPe) varió desde un 46% (RR, 0,54; IC de 95%, 0,46–0,63) hasta el 92% (RR, 0,08; IC de 95%, 0,05–0,13). En Nueva Gales del Sur (Australia), la eficacia experimental de la vacuna de células enteras alcanzó el nivel máximo (91%) en los niños de 8 a 23 meses de edad, y el mínimo (78%) en los de 9 a 13 años.<sup>20</sup> Un ensayo aleatorizado con doble ciego realizado en el Senegal mostró que 3 dosis de una vacuna de células enteras francesa tenía una eficacia experimental global del 55% contra la tos ferina (definida como la presencia de tos durante  $\geq 21$  días y confirmada mediante cultivo, estudio serológico o contacto con un enfermo confirmado mediante cultivo) frente al 96% según la definición de caso más estricta de la OMS ( $\geq 21$  días de tos paroxística además de los mismos criterios de confirmación).<sup>21</sup>

El efecto protector de una serie incompleta de la vacuna de células enteras que forma parte de vacunas combinadas se calculó en unos pocos ensayos: en un estudio en los Estados Unidos una dosis única de vacuna de células enteras confirió una eficacia experimental estimada de un 44% y 4 dosis una de alrededor del 80% contra la tos paroxística típica.<sup>22</sup> Un estudio realizado en Dinamarca calculó que una dosis tenía una eficacia experimental del 36% para prevenir la hospitalización, y 3 dosis tenían una eficacia experimental del 87%.<sup>23</sup>

Se sabe poco acerca de la eficacia real de las vacunas de células enteras en los grupos de gente de más edad, pues con anterioridad se creía que la tos ferina era un problema exclusivo de niños pequeños. Asimismo, se consideraba que la frecuencia de reacciones secundarias de la vacuna de células enteras era demasiado alta para permitir su empleo sistemático en niños de más edad, adolescentes y adultos.

Tras 30 años de utilización en Francia, las vacunas de células enteras seguían siendo sumamente eficaces a pesar de que *B. pertussis* continuaba circulando en la comunidad.<sup>24</sup> Por el contrario, datos de vigilancia provenientes de Polonia indicaban una disminución de la eficacia real de este tipo de vacunas en niños de 2 a 5 años de edad durante el periodo 1996–2001: en este lapso, la eficacia experimental de la vacuna en niños de 2 a 5 años de edad disminuyó desde el 97% hasta el 73%, y en niños de 6 a 9 años bajó del 84% al 69%.<sup>25</sup>

## Vacunas antitosferínicas acelulares

La primera vacuna antitosferínica acelular se obtuvo en el Japón en 1981, y poco a poco esta clase de vacunas se ha impuesto en el mundo industrializado. Estas vacunas contienen uno o varios antígenos de toxina tosferínica, hemaglutinina filamentosa, pertactina y fimbrias de tipos 2 y 3 purificados por separado. Las vacunas difieren entre sí no solo por el número y la cantidad de los componentes antigénicos, sino también con relación al clon bacteriano usado para la producción del antígeno primario, los métodos de purificación y destoxicación, los adyuvantes agregados y el uso de conservadores como el tiomersal.<sup>26</sup> Las vacunas acelulares no deben congelarse sino almacenarse a una temperatura entre los 2 y los 8 °C. No se ha aclarado la contribución exacta de los diferentes antígenos a la protección. Sin embargo, no se han documentado cambios significativos en la eficacia real de las vacunas acelulares, al margen de los cambios que con el transcurso del tiempo han ocurrido en la constitución genética de las cepas circulantes de *B. pertussis*.<sup>27</sup> Aunque estas vacunas suelen administrarse combinadas con anatoxinas diftérica y

tetánica, también pueden combinarse con otras vacunas de administración sistemática en la niñez, como las dirigidas contra Hib y el VHB y la vacuna antipoliomielítica de virus inactivados. Asimismo, se han obtenido vacunas que contienen dosis reducidas de las anatoxinas tetánica y diftérica para reforzar la inmunización.

#### Capacidad inmunógena y eficacias experimental y real de las vacunas antitosferónicas acelulares

Un ensayo controlado aleatorizado de vacunas acelulares combinadas de 3 y 5 componentes comparadas con la vacuna de células enteras llegó a la conclusión de que la eficacia experimental de aquellas y esta era semejante contra la tos ferina confirmada mediante cultivo bacteriano que cursaba con al menos 21 días de tos paroxística: el RR para la vacuna de 5 componentes fue de 0,85 (IC de 95%, 0,41–1,79) y el RR para la de 3 componentes fue de 1,38 (IC de 95%, 0,71–2,69). En relación con la tos ferina confirmada mediante cultivo que cursaba con tos o sin ella, el riesgo relativo en los grupos que recibieron la vacuna de 5 componentes fue de 1,40 (IC de 95%, 0,78–2,52); para los que recibieron la vacuna de 3 componentes fue de 2,55 (IC de 95%, 1,50–4,33).<sup>28</sup> En un estudio efectuado en Alemania, una vacuna de 4 componentes mostró una eficacia experimental del 83% (IC de 95%, 76–88%) contra la tos ferina típica.<sup>29</sup> En un estudio italiano, se observaron eficacias experimentales del 84% (IC de 95%, 76–89%) y del 84% (IC de 95%, 76–90%) contra la tos ferina típica por parte de dos vacunas acelulares diferentes de 3 componentes.<sup>30</sup> En un gran estudio de contactos domésticos de casos índice en Alemania, la eficacia experimental de la vacuna se calculó en el 88,7% (IC de 95%, 76,6–94,6%) después de la primovacuna con una vacuna acelular de 3 componentes (contra difteria, tétanos y tos ferina [DTPa]).<sup>31</sup>

Una revisión sistemática de 3 grandes ensayos controlados, aleatorizados y con doble ciego de vacunas acelulares<sup>32</sup> concluyó que las vacunas de este tipo con componentes múltiples tienen mayor eficacia protectora contra la tos ferina típica y la afección leve que las de uno o dos componentes. De manera parecida, una revisión sistemática de 49 ensayos controlados y aleatorizados y 3 estudios de cohortes concluyó que las vacunas acelulares de uno y dos componentes tenían una menor eficacia absoluta que las vacunas con  $\geq 3$  componentes (67–70% de eficacia contra 80–84%).<sup>18</sup> Sin embargo, en estudios realizados después del uso prolongado y a gran escala de vacunas acelulares autorizadas de dos componentes (principalmente en Suecia<sup>33</sup> y el Japón<sup>34</sup>) y de un componente en el programa nacional de inmunización de Dinamarca,<sup>23</sup> todas ellas demostraron un nivel elevado de eficacia real para prevenir la tos ferina, con independencia del contenido antigénico. En el ensayo aleatorizado y con doble ciego del Senegal mencionado con anterioridad,<sup>21</sup> una vacuna DTPa de dos componentes se comparó con una vacuna DTPe. Las estimaciones de eficacia experimental absoluta derivadas de este estudio de casos y contactos mostraron que la vacuna acelular proporcionaba menos protección que la de células enteras: 31% de protección (IC de 95%, 7–49%) según la definición de tos ferina del protocolo, por comparación con 55% (IC de 95%, 38–68%). No obstante, aplicando la definición de caso más rigurosa de la OMS las cifras correspondientes fueron de 74% (IC de 95%, 51–86%) de protección proporcionada por la vacuna acelular frente a 92% (IC de 95%, 81–97%) proporcionada por la de células enteras.

En general, para lograr la protección se necesitan al menos dos dosis de una vacuna acelular. Según los datos del programa nacional sueco de vigilancia de la tos ferina correspondientes al periodo 2001–2004, la incidencia fue de 225/100 000 años-persona en los niños de 0 a 2 meses de edad no vacunados. Después de la primera dosis de DTPa (a los 3 meses de edad), la incidencia fue de 212/100 000; tras la segunda dosis (a los 5 meses de edad), la incidencia fue de 31/100 000; y un año después de la tercera dosis, la incidencia fue de tan solo 8/100 000 años-persona.<sup>35</sup>

La experiencia en el Reino Unido indica que la menor capacidad inmunógena del antígeno polirribosilribitol fosfato de Hib en la combinación DTPa-Hib puede ser importante desde el punto de vista clínico por comparación con la vacuna combinada DTPe-Hib cuando los calendarios no incluyen una dosis de refuerzo en el segundo año de vida.<sup>36</sup>

#### Comparación de la eficacia experimental de las vacunas de células enteras y las acelulares

La eficacia experimental de la vacuna acelular y la de células enteras varía según la definición de caso de tos ferina que se aplique. Sin embargo, las mejores vacunas acelulares tienen mayor eficacia que las vacunas de células enteras de poca eficacia, pero pueden ser menos eficaces que las vacunas de células enteras de la más alta eficacia para prevenir la tos ferina.<sup>21, 29, 30, 37</sup>

#### Eventos adversos consecutivos a la vacunación antitosferínica

La administración de las vacunas de células enteras se acompaña a menudo de reacciones adversas menores (1 por cada 2 a 10 inyecciones) como enrojecimiento, tumefacción e induración locales, fiebre y agitación. El llanto prolongado y las convulsiones febriles son menos frecuentes (<1 por cada 100 inyecciones).<sup>18</sup> La frecuencia de eventos adversos después de la primovacuna con vacuna acelular no difirió de la observada en el grupo testigo, al margen del número de componentes contenidos.<sup>18</sup> Sin embargo, después de la serie primaria, la tasa y gravedad de las reacciones locales tiende a aumentar con cada dosis sucesiva de DTPa. La tumefacción benigna y pasajera, que a veces afecta a todo el miembro, se presenta en un 2% a un 6% de los niños que reciben dosis de refuerzo de vacunas DTPa. Tumefacciones como estas se han relacionado raras veces con otras vacunas infantiles. La tumefacción siempre cede espontáneamente y no deja ninguna secuela.<sup>38</sup>

Con el fin de reducir la frecuencia de reacciones a las inyecciones de refuerzo, se han preparado vacunas acelulares con una concentración reducida de antígeno para usarlas en adolescentes y adultos

En 1976, el Estudio Nacional de Encefalopatía en la Niñez, en el Reino Unido, indicó que en raras ocasiones la vacuna DTP podía causar encefalopatía en niños que anteriormente eran normales desde el punto de vista neurológico. Esto no se ha confirmado en estudios de seguimiento que utilizaron los datos del estudio original<sup>39,40</sup> ni en investigaciones posteriores.<sup>41,42</sup> No se ha comprobado, por lo tanto, que las vacunas de células enteras causen lesiones encefálicas ni trastornos neurales graves.

En vista de que las reacciones locales tienden a aumentar con la edad y el número de inyecciones, no se recomienda usar las vacunas de células enteras en adolescentes y adultos.

Ninguna de las vacunas combinadas ha producido eventos adversos que no se hayan observado en relación con cualquiera de sus componentes por separado. Aun así, se ha manifestado inquietud porque la exposición simultánea a múltiples antígenos conjugados pudiera ocasionar un incremento o disminución de las respuestas inmunitarias.<sup>13</sup> En una revisión de Cochrane<sup>43</sup> realizada en 2009 se concluyó que el empleo de vacunas combinadas no causaba un aumento significativo de la incidencia de eventos adversos graves, pero podía causar reacciones menores más frecuentes.

Con excepción de las infrecuentes reacciones anafilácticas que pueden producirse tras la administración de vacunas de células enteras o acelulares, no hay contraindicaciones para usar estas vacunas.

#### Administración y calendario de las vacunas antitosferónicas

La dosis estándar de la vacuna antitosferónica es de 0,5 ml; se inyecta por vía intramuscular en la cara anterolateral del muslo en los niños <12 meses, y en el músculo deltoides en las personas mayores de esta edad.

Las recomendaciones nacionales varían considerablemente y se siguen distintos calendarios para la serie primaria, entre ellos la vacunación a la edad de 6, 10 y 14 semanas; a los 2, 3 y 4 meses; a los 3, 4 y 5 meses; o a los 2, 4 y 6 meses. En varios países la vacuna se administra a los 3, 5 y 12 meses; las dos primeras dosis pueden considerarse la serie primaria, y la última es la dosis de refuerzo.

El calendario de vacunación recomendado por la OMS se presenta más adelante, en la sección acerca de la posición de la Organización con respecto a las vacunas antitosferónicas.

En principio, a lo largo de la tanda primaria de vacunación se debe administrar el mismo tipo de vacunas, ya sea de células enteras o acelular. Sin embargo, los datos limitados con que se cuenta no indican que cambiar una por otra modifique la inocuidad o la capacidad inmunógena. Por lo tanto, si no se sabe qué tipo de vacuna se aplicó con anterioridad, o no se consigue esta, en las dosis siguientes se puede aplicar cualquier vacuna de células enteras o acelular.

#### Duración de la protección y necesidad de dosis de refuerzo en los niños

Un gran estudio de 2 vacunas acelulares realizado en Italia seis años después de que los niños habían completado la serie primaria (con dosis aplicadas a los 2, 4 y 6 meses de edad) mostró una eficacia protectora de 76% y 85%, respectivamente; las variaciones de la eficacia dependieron de la especificidad de la definición clínica de tos ferina.<sup>44</sup> En Suecia, una serie primaria de dos dosis de vacuna acelular complementada por una dosis de refuerzo a la edad de 12 meses brindó una protección contra la tos ferina que probablemente duraría unos 5 años, es decir, hasta la entrada de los niños en la escuela.<sup>35</sup> Un estudio de observación de las tasas de ataque de la tos ferina en una comunidad atendida por un médico general en el Reino Unido mostró que la eficacia real de la vacuna de células enteras disminuía desde el 100% el primer año después de la vacunación al 84% en el cuarto año, 52% en el quinto y un 46% en el séptimo.<sup>45</sup>

Las investigaciones epidemiológicas apoyan la suposición de que la mengua de la inmunidad que se produce con la edad explica al menos en parte el aumento de la frecuencia de tos ferina observada en escolares, adolescentes y adultos jóvenes.<sup>35,46</sup> La vigilancia pasiva continua en los Estados Unidos mostró un aumento de la incidencia de tos ferina entre niños de 7 a 10 años de edad que habían recibido la vacuna acelular. A finales de agosto de 2010, California, un estado con una cobertura elevada de vacunación infantil, notificó el número más elevado de casos de tos ferina en 52 años. En el grupo de 7 a 9 años de edad la incidencia fue de 28 casos/100 000 niños, y en el de 10 a 18 años de edad, de 21 casos/100 000. Las tasas más elevadas se observaron en los niños <6 meses (168 casos/100 000). La tasa general fue de 9,2 casos/100 000.<sup>47</sup> Estos datos indican que cuando en un entorno de incidencia baja se usan las vacunas acelulares, una serie primaria de 3 dosis y una dosis de refuerzo aplicada en el segundo año de vida puede conferir una protección insuficiente para los niños >6 años; por consiguiente, se debería administrar otra dosis de refuerzo al momento de entrar en la escuela.

#### Otras estrategias para evitar la mortalidad de menores de 1 año

#### DOSIS DE REFUERZO PARA ADOLESCENTES Y ADULTOS

Algunos países —Alemania, Australia, el Canadá, los Estados Unidos y Francia— ofrecen a adolescentes y adultos una sola dosis de refuerzo de la vacuna acelular combinada con la anatoxina tetánica y la vacuna antidiftérica en dosis reducida; sin embargo, no se ha comprobado que estos programas tengan algún efecto en la tos ferina grave de los lactantes.

#### VACUNACIÓN ANTITOSFERÍNICA EN EL EMBARAZO

En un 80% a un 100% de las embarazadas inmunizadas con una vacuna de células enteras durante el embarazo se han comprobado aumentos cuantificables de los anticuerpos contra la aglutinina.<sup>48</sup> Datos limitados indican que una vacuna acelular administrada a embarazadas causaría un aumento considerable de las concentraciones de anticuerpos en los recién nacidos, pero no se ha estudiado en grado suficiente la duración de los anticuerpos maternos ni la posible necesidad de dosis de refuerzo en los embarazos siguientes. Cabría suponer que la vacunación durante el embarazo surtiera el mayor efecto cuando los bebés quedan expuestos a *B. pertussis* en las primeras semanas de vida. En una investigación acerca de la incidencia de tos ferina en 100 lactantes hijos de mujeres que habían recibido la vacuna de células enteras durante el embarazo no se observaron casos después de la exposición comprobada de 8 de las mujeres vacunadas, pero 3 de 6 lactantes expuestos que eran hijos de mujeres no vacunadas contrajeron la forma clínica de la tos ferina.<sup>49</sup> No se han publicado informes de ensayos clínicos de la inmunización en el embarazo mediante vacunas acelulares.

Si bien los anticuerpos recibidos por la vía transplacentaria son detectables al menos hasta el momento en que se debe aplicar la primera dosis de vacuna antitosferínica (entre las 6 y 8 semanas de edad), se desconoce la concentración de anticuerpos necesaria para conferir protección contra la tos ferina en los recién nacidos.<sup>48</sup>

Las concentraciones elevadas de anticuerpos maternos después de la administración de una vacuna de células enteras se acompañan de disminución de la respuesta de los lactantes a la vacuna antitosferínica. Se desconoce la importancia clínica de esta respuesta inmunitaria disminuida. Ningún país recomienda la vacunación materna sistemática contra la tos ferina durante el embarazo.

#### VACUNACIÓN MATERNA Y DE LA FAMILIA O EL HOGAR (ESTRATEGIA DE «CAPULLO»)

El fundamento lógico de la llamada estrategia de «capullo» lo han aportado algunos estudios que muestran que la mayoría de los lactantes que padecen tos ferina han sido contagiados por un contacto familiar.<sup>4,50</sup> Por ejemplo, en Francia, el 65% de los casos de tos ferina ocurrieron en niños <1 año de edad, y el 80% habían sido infectados por algún miembro del entorno doméstico.<sup>24</sup> La estrategia de capullo se ha recomendado en ciertos países desarrollados —Alemania, Australia y Francia— desde los primeros años del presente siglo; en fecha más reciente se ha recomendado en Costa Rica. Si bien esta estrategia, agregada a la vacunación de niños y adolescentes, puede ayudar a proteger a los recién nacidos, aún son muy limitados los datos sobre su aplicación y efecto en la población en general.

#### VACUNACIÓN DEL PERSONAL SANITARIO

Varios estudios han demostrado que el personal sanitario tiene un riesgo mayor de contraer la tos ferina; además, la transmisión en establecimientos de asistencia sanitaria plantea un riesgo considerable de contraer una forma hospitalaria grave de la enfermedad, particularmente para los lactantes y las personas inmunodeprimidas.<sup>51</sup> Las evaluaciones de costos y beneficios realizadas en países desarrollados señalan que la vacunación del personal sanitario sería costoeficaz a condición de alcanzar niveles elevados de cobertura.<sup>52</sup> Sin embargo, puede ser difícil lograr una cobertura elevada si el cumplimiento no se hace obligatorio. La vacunación del personal sanitario contra la tos ferina es un componente pequeño, pero en algunas circunstancias puede representar una parte importante de un conjunto de medidas para reducir la morbilidad y la mortalidad en menores de 1 año. En cualquier país donde la vacunación contra la tos ferina se recomienda, la vacunación del personal sanitario es una medida lógica, especialmente de los miembros que tienen contacto con lactantes no inmunizados.

#### Costos y costoeficacia de la vacuna

La bibliografía acerca de la eficacia real de la vacunación contra la tos ferina es muy limitada, particularmente con relación a los países en desarrollo. En 1999, se realizó en Italia una evaluación económica de la aplicación universal de una vacuna acelular mediante un modelo matemático de simulación.<sup>53</sup> El aumento de la cobertura de vacunación a >50% reportó ventajas sanitarias con costos netos moderados, mientras que la cobertura del 90% dio como resultado ahorros directos netos por un valor de US\$ 42 por cada persona adicional vacunada. Los ahorros netos totales de esta estrategia bien podrían ser superiores a los US\$ 100 por cada persona adicional vacunada.

En el Reino Unido se realizó una evaluación para determinar los efectos sanitarios y las consecuencias en los costos de agregar una dosis de refuerzo de la vacuna a la serie de primovacuna, que se aplicaría cuando el niño ingresa en la escuela. Se predijo que esa dosis de refuerzo reduciría la morbilidad y mortalidad en los grupos de edad menores hasta en un 40% a un 100%, con un costo probable de <£10 000 por año de vida ganado.<sup>54</sup>

Los costos más altos de desarrollo y producción de las vacunas acelulares significan que los precios por dosis son más altos que los de las vacunas de células enteras. Por consiguiente, no es probable que la mayoría de los países en desarrollo puedan costear por ahora las vacunas acelulares. De hecho, en 2009 solo uno de los 49 países menos adelantados y 13 de 88 países en desarrollo habían incorporado una vacuna acelular en su programa nacional de vacunación.

#### Posición de la OMS con respecto a las vacunas antitosferínicas

La finalidad principal de la vacunación antitosferínica es reducir el riesgo de que los lactantes sufran la tos ferina grave. La prioridad mundial es lograr una cobertura de  $\geq 90\%$  con 3 dosis de vacuna antitosferínica de gran calidad en los lactantes, particularmente en los lugares donde la tos ferina plantea un riesgo grave para la salud de lactantes y niños pequeños.

### Elección de vacunas

La protección contra la tos ferina grave en la lactancia y la niñez temprana se puede conseguir mediante una serie de primovacunación con una vacuna de células enteras o acelular.<sup>55</sup>

No obstante que las reacciones locales y generales se relacionan más frecuentemente con las vacunas de células enteras, tanto estas como las acelulares tienen excelentes historiales de seguridad.<sup>56</sup> Estas siguen siendo mucho más caras que aquellas, y el beneficio marginal es insuficiente para que muchos países consideren la posibilidad de cambiar las vacunas enteras por las acelulares. Aun así, en los países donde las vacunas de células enteras causan una frecuencia elevada de reacciones al punto de que este puede ser un impedimento para lograr una buena cobertura, la utilización de una vacuna acelular puede ayudar a mejorar la aceptación. En estos casos, la vacuna acelular debe sustituir a la de células enteras en el programa nacional de vacunación, ya sea para la dosis de refuerzo o para la serie completa de vacunación.

### Primovacunación y dosis de refuerzo en los niños

La OMS recomienda una serie primaria de 3 dosis; la primera se administra a las 6 semanas de edad; las posteriores deben darse, con un intervalo de 4 a 8 semanas entre sí, a las edades de 10 a 14 y de 14 a 18 semanas. La última dosis de la serie primaria recomendada debe haberse aplicado a la edad de 6 meses. Se debe vacunar contra la tos ferina a todos los lactantes, incluso los seropositivos al VIH.

Aunque se ha comprobado que la administración de una vacuna acelular al nacer y al mes de edad induce respuestas de anticuerpos en lactantes a la edad de 2 meses,<sup>57</sup> hay que realizar más estudios para confirmar este resultado; la OMS no recomienda vacunar a los recién nacidos contra la tos ferina.

La protección conferida por la primovacunación dura un tiempo muy variable según factores como las características epidemiológicas locales, el calendario de vacunación y la vacuna escogida.<sup>57</sup> Por consiguiente, se recomienda una dosis de refuerzo para los niños de entre 1 y 6 años de edad, preferiblemente en el segundo año de vida. Cuando se aplica a esa edad, el refuerzo mejora la protección que da la primovacunación cuando se utiliza una vacuna menos eficaz (de células enteras o acelular), lo cual evita la acumulación temprana de individuos susceptibles. El momento en que se administra la dosis de refuerzo debe también brindar la oportunidad para la vacunación de puesta al día y permitir la utilización de una vacuna combinada a base de antígenos de *B. pertussis* y de Hib.

La dosis de refuerzo se debe aplicar  $\geq 6$  meses después de la última dosis primaria. Se prevé que la administración de este calendario completo (serie primaria más refuerzo) brinde protección contra la tos ferina durante  $\geq 6$  años. Si la serie se interrumpe, los niños deben reanudarla sin repetir las dosis anteriores. Los niños de entre 1 y 7 años de edad o mayores que no han sido vacunados deben recibir 3 dosis de una vacuna de células enteras o acelular a intervalos de 2 meses entre la primera y la segunda; entre la segunda y la tercera dosis debe haber un intervalo de 6 a 12 meses.

### Dosis de refuerzo de la vacuna antitosferínica en adolescentes y adultos

Aunque la vacunación puede prevenir la tos ferina en adolescentes y adultos, no hay pruebas suficientes para respaldar la adición de dosis de refuerzo en estos grupos de edad con el fin de alcanzar el objetivo primordial de reducir la frecuencia de tos ferina grave en los lactantes. Las decisiones con respecto a semejantes programas deberán basarse en los datos de incidencia y costoeficacia; emprender la estrategia de vacunar a adolescentes y adultos supone que hay una cobertura elevada de vacunación corriente de los lactantes. Sin embargo, habrá que efectuar más estudios sobre el tiempo que dura la protección después de una sola dosis de refuerzo en la adolescencia, así como sobre los costos y las consecuencias programáticas.

Para vacunar a las personas  $>6$  años se debe usar únicamente una vacuna acelular.

### Vacunación de las embarazadas y los contactos domésticos

No hay pruebas suficientes para recomendar la vacunación de las embarazadas contra la tos ferina. Aunque varios países han recomendado vacunar a los contactos familiares cercanos y a los cuidadores (la llamada estrategia de capullo), las dificultades programáticas considerables y el hecho de que aún no se haya demostrado su eficacia han llevado a la OMS a concluir que no hay pruebas suficientes para recomendarla. Se deben investigar los méritos relativos de la vacunación de los recién nacidos frente a la vacunación materna.

Cuando se hayan obtenido los resultados de los estudios de la vacunación materna con vacunas acelulares, la OMS los examinará.

### Vacunación del personal sanitario

Vacunar al personal sanitario, principalmente con el objeto de evitar la transmisión hospitalaria a los lactantes y las personas inmunodeprimidas, puede ser costoeficaz si se logran tasas de cobertura elevadas. En la mayoría de las circunstancias, sin embargo, es poco probable que se alcance una cobertura elevada si no se adoptan medidas para mejorar el acceso y hacer cumplir las recomendaciones. Se recomienda que los países donde haya transmisión hospitalaria demostrada apliquen esta

estrategia de vacunación especialmente en el personal de los servicios de maternidad y pediatría, si ello es factible desde los puntos de vista económico y logístico.

## El carácter intercambiable de las vacunas y las combinaciones de vacunas

Si bien los datos sobre la posibilidad de intercambiar las vacunas antitosferónicas son limitados, la OMS ha concluido que intercambiar las vacunas de células enteras con las acelulares, o intercambiar vacunas dentro de cada grupo, probablemente no altere la inocuidad ni la capacidad inmunógena de estos productos. Se debe implantar la vigilancia en los países que introducen combinaciones de vacunas, especialmente cuando se usan combinaciones que contienen una vacuna acelular.

## Vigilancia

La vigilancia epidemiológica cuidadosa de la tos ferina, particularmente de la enfermedad confirmada mediante pruebas de laboratorio, se debe estimular en todo el mundo para monitorear la carga de enfermedad y los efectos de la vacunación. Revisten un interés especial los estudios que comparan la incidencia por edad de la tos ferina en países que tienen normas diferentes en cuanto a las dosis de refuerzo. La investigación de los brotes epidémicos también puede recabar información valiosa y debe fomentarse.

Las plataformas de investigación que existen en la actualidad —en particular el Grupo de referencia en epidemiología de la salud del niño, el Proyecto de investigación de las causas de la neumonía para la salud infantil y el Ensayo sobre las causas de la septicemia neonatal— se deben ampliar para mejorar el conocimiento de la verdadera carga de la tos ferina en los lactantes.¶

- 
- BLACK RE ET AL. FOR THE CHILD HEALTH EPIDEMIOLOGY REFERENCE GROUP OF WHO AND UNICEF. GLOBAL, REGIONAL, AND NATIONAL CAUSES OF CHILD MORTALITY IN 2008: A SYSTEMATIC ANALYSIS. *LANCET*, 2010, 375:1969–1987.
  - WENDELBOE AM ET AL. DURATION OF IMMUNITY AGAINST PERTUSSIS AFTER NATURAL INFECTION OR VACCINATION. *PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL*, 2005, 24(SUPPL. 5):S58-S61.
  - WRIGHT SW ET AL. PERTUSSIS INFECTION IN ADULTS WITH PERSISTENT COUGH. *JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION*, 1995, 273:1044–1046.
  - WENDELBOE AM ET AL. ESTIMATING THE ROLE OF CASUAL CONTACT FROM THE COMMUNITY IN TRANSMISSION OF BORDETELLA PERTUSSIS TO YOUNG INFANTS. *EMERGING THEMES IN EPIDEMIOLOGY*, 2007, 4:15.
  - BAPTISTA PN ET AL. SOURCE OF INFECTION IN HOUSEHOLD TRANSMISSION OF CULTURE-CONFIRMED PERTUSSIS IN BRAZIL. *PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL*, 2005, 24:1027–1028.
  - JARDINE A ET AL. WHO GIVES PERTUSSIS TO INFANTS? SOURCE OF INFECTION FOR LABORATORY CONFIRMED CASES LESS THAN 12 MONTHS OF AGE DURING AN EPIDEMIC, SYDNEY, 2009. *COMMUNICABLE DISEASES INTELLIGENCE*, 2010, 34:116–121.
- 
- NJAMKEPO E ET AL. THIRTY-FIVE YEARS' EXPERIENCE WITH THE WHOLE-CELL PERTUSSIS VACCINE IN FRANCE: VACCINE STRAINS ANALYSIS AND IMMUNOGENICITY. *VACCINE*, 2002, 20:1290–1294.
  - HEININGER U ET AL. CLINICAL FINDINGS IN BORDETELLA PERTUSSIS INFECTIONS: RESULTS OF A PROSPECTIVE MULTICENTER SURVEILLANCE STUDY. *PEDIATRICS*, 1997, 100(6):E10.
  - EDWARDS KM ET AL. PERTUSSIS VACCINES. EN: PLOTKIN S, ORENSTEIN W, OFFIT P, EDS. *VACCINES*, 5TH ED. FILADELPHIA, SAUNDERS, 2008:467–517.
- 
- PERTUSSIS—UNITED STATES, 1997–2000. *MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT*, 2002, 51:73–76.
  - CROWCROFT NS ET AL. RECENT DEVELOPMENTS IN PERTUSSIS. *LANCET*, 2006, 367:1926–1936.
  - PRÉZIOSI MP ET AL. EPIDEMIOLOGY OF PERTUSSIS IN A WEST AFRICAN COMMUNITY BEFORE AND AFTER INTRODUCTION OF A WIDESPREAD VACCINATION PROGRAM. *AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY*, 2002, 155:891–896.
  - THE IMMUNOLOGICAL BASIS FOR IMMUNIZATION SERIES: MODULE 4: PERTUSSIS – UPDATE 2009. GINEBRA, ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 2010. (TAMBIÉN SE PUEDE CONSULTAR EN: [HTTP://WHQLIBDOC.WHO.INT/PUBLICATIONS/2010/9789241599337\\_ENG.PDF.](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599337_eng.pdf))
  - TIWARI T ET AL. RECOMMENDED ANTIMICROBIAL AGENTS FOR THE TREATMENT AND POSTEXPOSURE PROPHYLAXIS OF PERTUSSIS: 2005 CDC GUIDELINES. *MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT. RECOMMENDATIONS AND REPORTS 2005*, 54(RR-14):1–16.
  - LABORATORY MANUAL FOR THE DIAGNOSIS OF WHOOPING COUGH CAUSED BY BORDETELLA PERTUSSIS/BORDETELLA PARAPERTUSSIS. GINEBRA, ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 2007 (WHO/IPV/04.14). TAMBIÉN SE PUEDE CONSULTAR EN: [HTTP://WWW.WHO.INT/IMMUNIZATION/DOCUMENTS/WHO\\_IVB\\_04.14/EN/INDEX.HTML.](http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_04.14/en/index.html))
  - RIFFELMANN M ET AL. ACID AMPLIFICATION TESTS FOR DIAGNOSIS OF BORDETELLA INFECTIONS. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, 2005, 43:4925–4929.
- 
- WHO EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION. FIFTY-SIXTH REPORT. GINEBRA, ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 2007 (WHO TECHNICAL REPORT SERIES, NO. 941). VÉASE; ANNEX 6, RECOMMENDATIONS FOR WHOLE CELL PERTUSSIS VACCINE, PP. 301–333. (TAMBIÉN SE PUEDE CONSULTAR EN: [HTTP://WWW.WHO.INT/BIOLOGICALS/PUBLICATIONS/TRS/FULL%20TEXT%20TRS941.PDF.](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/full%20text%20trs941.pdf))
  - JEFFERSON T ET AL. SYSTEMATIC REVIEW OF THE EFFECTS OF PERTUSSIS VACCINES IN CHILDREN. *VACCINE*, 2003, 21:2003–2014.
- 
- WHO-RECOMMENDED STANDARDS FOR SURVEILLANCE OF SELECTED VACCINE-PREVENTABLE DISEASES. GINEBRA, ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 2003 (WHO/V&B/O3.01). (TAMBIÉN SE PUEDE CONSULTAR EN: [HTTP://WWW.WHO.INT/VACCINES-DOCUMENTS/DOCSPDF06/843.PDF.](http://www.who.int/vaccines-documents/DocSPDF06/843.pdf))
  - TORVALDSEN S ET AL. EFFECTIVENESS OF PERTUSSIS VACCINATION IN NEW SOUTH WALES, AUSTRALIA, 1996–1998. *EUROPEAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY*, 2003, 18:63–69.
  - SIMONDON F ET AL. A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND TRIAL COMPARING A TWO-COMPONENT ACELLULAR TO A WHOLE-CELL PERTUSSIS VACCINE IN SENEGAL. *VACCINE*, 1997, 15:1606–1612.
  - ONORATO IM ET AL. EFFICACY OF WHOLE-CELL PERTUSSIS VACCINE IN PRESCHOOL CHILDREN IN THE UNITED STATES. *JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION*, 1992, 267:2745–2749.
  - HVIID Á ET AL. IMPACT OF ROUTINE VACCINATION WITH A PERTUSSIS TOXOID VACCINE IN DENMARK. *VACCINE*, 2004, 22:3530–3534.
  - BARON S ET AL. EPIDEMIOLOGY OF PERTUSSIS IN FRENCH HOSPITALS IN 1993 AND 1994: THIRTY YEARS AFTER A ROUTINE USE OF VACCINATION. *PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL*, 1998, 5:412–418.
  - ZIELÍŃSKI A ET AL. THE EFFECTIVENESS OF VACCINATION WITH WHOLE-CELL PERTUSSIS VACCINE BY AGE GROUP IN POLAND 1996–2001. *SCANDINAVIAN JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES*, 2004, 36:114–118.
- 
- WHO EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION. FORTY-SEVENTH REPORT. GINEBRA, ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 1998 (WHO TECHNICAL REPORT SERIES NO. 878). VÉASE EL ANEXO 2:2, GUIDELINES FOR THE PRODUCTION AND CONTROL OF THE ACELLULAR PERTUSSIS COMPONENT OF

- MONOVALENT OR COMBINED VACCINES, PP. 57-76. (TAMBIÉN SE PUEDE CONSULTAR EN: [HTTP://WWW.WHO.INT/BIOLOGICALS/PUBLICATIONS/TRS/AREAS/VACCINES/ACELLULAR\\_PERTUSSIS/WHO\\_TRS\\_878\\_A2.PDF.](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/acellular_pertussis/who_trs_878_a2.pdf))
- MOOI FR ET AL. PHYLOGENY, EVOLUTION AND EPIDEMIOLOGY OF BORDETELLA. EN: LOCHT C, ED. BORDETELLA: MOLECULAR MICROBIOLOGY. NORFOLK, ENGLAND, HORIZON BIOSCIENCES, 2007: 17-46.
  - OLIN P ET AL. RANDOMISED CONTROLLED TRIAL OF TWO-COMPONENT, THREE-COMPONENT, AND FIVE-COMPONENT ACELLULAR PERTUSSIS VACCINES COMPARED WITH WHOLE-CELL PERTUSSIS VACCINE. AD HOC GROUP FOR THE STUDY OF PERTUSSIS VACCINES. LANCET, 1997, 350:1569-1577.
  - STEHR K ET AL. A COMPARATIVE EFFICACY TRIAL IN GERMANY IN INFANTS WHO RECEIVED EITHER THE LEDERLE/TAKEDA ACELLULAR PERTUSSIS COMPONENT DTP (DTAP) VACCINE, THE LEDERLE WHOLE-CELL COMPONENT DTP VACCINE, OR DT VACCINE. PEDIATRICS, 1998, 101:1-11.
  - GRECO D ET AL. A CONTROLLED TRIAL OF TWO ACELLULAR VACCINES AND ONE WHOLE-CELL VACCINE AGAINST PERTUSSIS. PROGETTO PERTOSSE WORKING GROUP. NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 1996, 334:341-348.
- 
- SCHMITT HJ ET AL. REACTOGENICITY AND IMMUNOGENICITY OF A BOOSTER DOSE OF A COMBINED DIPHTHERIA, TETANUS, AND TRICOMPONENT ACELLULAR PERTUSSIS VACCINE AT FOURTEEN TO TWENTY-EIGHT MONTHS OF AGE. JOURNAL OF PEDIATRICS, 1997, 130:616-623.
  - ZHANG L ET AL. ACELLULAR VACCINES FOR PREVENTING WHOOPING COUGH IN CHILDREN. COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS, 2008, (2):CD001478.
  - CARLSSON RM ET AL. CONTROL OF PERTUSSIS-LESSONS LEARNT FROM A 10-YEAR SURVEILLANCE PROGRAMME IN SWEDEN. VACCINE, 2009, 27:5709-5718.
  - OKADA K ET AL. EFFECTIVENESS OF AN ACELLULAR PERTUSSIS VACCINE IN JAPANESE CHILDREN DURING A NON-EPIDEMIC PERIOD: A MATCHED CASE-CONTROL STUDY. EPIDEMIOLOGY AND INFECTION, 2009, 137:124-130.
  - GUSTAFSSON L ET AL. LONG-TERM FOLLOW-UP OF SWEDISH CHILDREN VACCINATED WITH ACELLULAR PERTUSSIS VACCINES AT 3, 5, AND 12 MONTHS OF AGE INDICATES THE NEED FOR A BOOSTER DOSE AT 5 TO 7 YEARS OF AGE. PEDIATRICS, 2006, 118:978-984.
  - McVERNON J ET AL. RISK OF VACCINE FAILURE AFTER HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B (HIB) COMBINATION VACCINES WITH ACELLULAR PERTUSSIS. LANCET, 2003, 361:1521-1523.
- 
- GUSTAFSSON L ET AL. A CONTROLLED TRIAL OF A TWO-COMPONENT ACELLULAR, A FIVE-COMPONENT ACELLULAR AND A WHOLE-CELL PERTUSSIS VACCINE. NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 1996, 334:349-355.
  - RENNELS MB. EXTENSIVE SWELLING REACTIONS OCCURRING AFTER BOOSTER DOSES OF DIPHTHERIA-TETANUS-ACELLULAR PERTUSSIS VACCINES. SEMINARS IN PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES, 2003, 14:196-198.
  - MILLER DC ET AL. PERTUSSIS VACCINE AND SEVERE ACUTE NEUROLOGICAL ILLNESSES. RESPONSE TO A RECENT REVIEW BY MEMBERS OF THE NCES TEAM. VACCINE, 1989, 7:487-489.
  - MILLER D ET AL. PERTUSSIS IMMUNISATION AND SERIOUS ACUTE NEUROLOGICAL ILLNESSES IN CHILDREN. BMJ, 1993, 307:1171-1176.
  - RAY P ET AL. ENCEPHALOPATHY AFTER WHOLE-CELL PERTUSSIS OR MEASLES VACCINATION: LACK OF EVIDENCE FOR A CAUSAL ASSOCIATION IN A RETROSPECTIVE CASE-CONTROL STUDY. PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL, 2006, 25:768-773.
  - BROWN NJ ET AL. VACCINATION, SEIZURES AND "VACCINE DAMAGE". CURRENT OPINION IN NEUROLOGY, 2007, 20:181-187.
- 
- BAR-ON ES ET AL. COMBINED DTP-HBV-HIB VACCINE VERSUS SEPARATELY ADMINISTERED DTP-HBV AND HIB VACCINES FOR PRIMARY PREVENTION OF DIPHTHERIA, TETANUS, PERTUSSIS, HEPATITIS B AND HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (HIB). COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS, 2009 (3):CD005530.
  - SALMASO S ET AL. SUSTAINED EFFICACY DURING THE FIRST 6 YEARS OF LIFE OF 3-COMPONENT ACELLULAR PERTUSSIS VACCINES ADMINISTERED IN INFANCY: THE ITALIAN EXPERIENCE. PEDIATRICS, 2001, 108:E81.
- 
- JENKINSON D. DURATION OF EFFECTIVENESS OF PERTUSSIS VACCINE: EVIDENCE FROM A 10 YEAR COMMUNITY STUDY. BMJ, 1988; 296:612-614.
  - QUINN HE ET AL. PERTUSSIS EPIDEMIOLOGY IN AUSTRALIA OVER THE DECADE 1995-2005 - TRENDS BY REGION AND AGE GROUP. COMMUNICABLE DISEASES INTELLIGENCE, 2007, 31:205-215.
  - NUMBER OF CASES OF PERTUSSIS IN CALIFORNIA: PERTUSSIS SUMMARY REPORT (8-31-2010 CALIFORNIA DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH. (TAMBIÉN SE PUEDE CONSULTAR EN: [HTTP://WWW.CDPH.CA.GOV/PROGRAMS/IMMUNIZE/DOCUMENTS/PERTUSSIS%20REPORT%208-31-2010%20-%20FOR%20RELEASE.PDF](http://www.cdph.ca.gov/PROGRAMS/IMMUNIZE/DOCUMENTS/PERTUSSIS%20REPORT%208-31-2010%20-%20FOR%20RELEASE.PDF)).
  - PREVENTION OF PERTUSSIS, TETANUS AND DIPHTHERIA AMONG PREGNANT AND POSTPARTUM WOMEN AND THEIR INFANTS. MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT. RECOMMENDATIONS AND REPORTS, 2008, 57(RR 4):1-51.
- 
- COHEN P ET AL. THE EFFECTS OF ACTIVE IMMUNIZATION OF THE MOTHER UPON THE OFFSPRING. JOURNAL OF PEDIATRICS, 1946, 29:609-619.
  - BIGGARD KM ET AL. INFANT PERTUSSIS: WHO WAS THE SOURCE? PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL, 2004, 11:985-989.
  - BRYANT KA ET AL. MEASURES TO CONTROL AN OUTBREAK OF PERTUSSIS IN A NEONATAL INTERMEDIATE CARE NURSERY AFTER EXPOSURE TO A HEALTHCARE WORKER. INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY, 2006, 27:541-545.
  - CALUGAR A ET AL. NOSOCOMIAL PERTUSSIS: COSTS OF AN OUTBREAK AND BENEFITS OF VACCINATING HEALTH CARE WORKERS. CLINICAL INFECTIOUS DISEASES, 2006, 42:981-988.
- 
- BEUTELS P ET AL. AN ECONOMIC EVALUATION OF UNIVERSAL PERTUSSIS VACCINATION IN ITALY. VACCINE, 1999, 17:2400-2409.
  - EDMUNDS WJ ET AL. THE POTENTIAL COST-EFFECTIVENESS OF ACELLULAR PERTUSSIS BOOSTER VACCINATION IN ENGLAND AND WALES. VACCINE, 2002, 20:1316-1330.
- 
- GRADING OF SCIENTIFIC EVIDENCE: TABLE I EFFICACY AND EFFECTIVENESS, WITH KEY REFERENCES; [HTTP://WWW.WHO.INT/ENTITY/IMMUNIZATION/PERTUSSIS\\_GRAD\\_EFFICACY.PDF.](http://www.who.int/entity/immunization/pertussis_grad_efficacy.pdf)
- 
- GRADING OF SCIENTIFIC EVIDENCE: TABLE II SAFETY, WITH KEY REFERENCES; [HTTP://WWW.WHO.INT/ENTITY/IMMUNIZATION/PERTUSSIS\\_GRAD\\_SAFETY.PDF.](http://www.who.int/entity/immunization/pertussis_grad_safety.pdf)
- WOOD N ET AL. ACELLULAR PERTUSSIS VACCINE AT BIRTH AND ONE MONTH INDUCES ANTIBODY RESPONSES BY TWO MONTHS OF AGE. PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL, 2010, 29:209-215.
- 
- GRADING OF SCIENTIFIC EVIDENCE: TABLE III DURATION OF PROTECTION, WITH KEY REFERENCES; [HTTP://WWW.WHO.INT/ENTITY/IMMUNIZATION/PERTUSSIS\\_GRAD\\_DURATION.PDF.](http://www.who.int/entity/immunization/pertussis_grad_duration.pdf)