

Adenda

Actualización en «Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España»

Junio de 2015

Adenda

Actualización en
«Revisión del programa
de vacunación frente
a tos ferina en España».
Vacunación frente a tos
ferina en embarazadas

Ponencia de Programas y
Registro de Vacunaciones

Junio de 2015

SANIDAD 2015

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

Grupo de Trabajo Tos ferina 2015:

Aurora Limia Sánchez y Marta Molina Olivas (DGSPCI, MSSSI)
Josefa Masa Calles y María de Viarce Torres de Mier (CNE, CIBERESP,
ISCIII)

Francisco Salmerón García, Susana López Hernández y Ana Sagredo Rodríguez (AEMPS, MSSSI)

Flora Martínez Pecino y M^a Luisa García Gestoso (Andalucía)

Manuel Méndez Díaz (Aragón)

M^a Jesús Rodríguez Recio y Cristina Ruiz Sopena (Castilla y León)

Amós José García Rojas (Canarias)

Jaime Jesús Pérez Martín (Murcia)

Eva Borràs López (Cataluña, CIBERESP)

Jose Antonio Lluch Rodrigo (C. Valenciana)

Aurelio Barricarte Gurrea (Navarra)

Fernando González Carril (País Vasco)

Eva Martínez Ochoa (La Rioja)

Coordinación del Grupo de Trabajo y del documento:

Aurora Limia Sánchez (Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)

Documento aprobado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones el día 1 de junio de 2015.

Documento aprobado por la Comisión de Salud Pública el día 16 de junio de 2015

Referencia sugerida de este documento:

Grupo de Trabajo tos ferina 2015 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Adenda al programa de vacunación frente a tos ferina en España: vacunación en el embarazo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015.



Edita y distribuye:

© MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

CENTRO DE PUBLICACIONES

PASEO DEL PRADO, 18. 28014 Madrid

NIPO: 680-15-169-1

El copyright y otros derechos de propiedad intelectual de este documento pertenecen al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Se autoriza a las organizaciones de atención sanitaria a reproducirlo total o parcialmente para uso no comercial, siempre que se cite el nombre completo del documento, año e institución.

Adenda

Actualización en «Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España». Vacunación frente a tos ferina en embarazadas

Ponencia de Programas y
Registro de Vacunaciones

Junio de 2015



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



Consejo Interterritorial
SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Índice

Grupo de trabajo	6
Acrónimos utilizados	11
1. Resumen ejecutivo	13
Executive Summary	15
2. Introducción	17
3. Recomendación de vacunación en el embarazo en otros países	19
4. Situación actual en España	25
5. Efectividad y seguridad de las vacunas frente a tos ferina en el embarazo	39
6. Aspectos éticos y económicos	45
7. Incertidumbres pendientes	49
8. Conclusiones	51
9. Recomendaciones	53
10. Anexos	55
11. Bibliografía	59

Acrónimos utilizados

ACIP	Comité asesor de vacunación de Estados Unidos (<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>)
CCAA	Comunidades autónomas y ciudades de Ceuta y Melilla
CA	Comunidad autónoma
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
CNE	Centro Nacional de Epidemiología
DT	(Vacunas frente a) difteria y tétanos
DTP	(Vacunas frente a) difteria, tétanos, tos ferina
dTpa	(Vacunas frente a) difteria, tétanos y tos ferina de baja carga antigénica
DTPa	(Vacunas frente a) difteria, tétanos y tos ferina acelular
DTPc	(Vacunas frente a) difteria, tétanos y tos ferina de células enteras o completas
ECDC	Centro Europeo de Prevención y Control de la Enfermedad (<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
EEUU	Estados Unidos
FHA	Hemaglutinina filamentososa
NACI	Consejo Asesor de Vacunaciones de Canadá (<i>National Advisory Committee on Immunization</i>)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PRN	Pertactina
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia
SAGE	Grupo de Expertos para Asesoría Científica, de la OMS (<i>Scientific Advisory Group of Experts</i>)
Td	(Vacunas frente a) tétanos y difteria de baja carga antigénica
TH	Tasa de Hospitalización
TP	Toxina pertussis
UE	Unión Europea
F 2,3	Fimbrias 2,3
AETS	Agencia Evaluación de Tecnologías Sanitarias
INE	Instituto Nacional de Estadística

1. Resumen ejecutivo

El documento «Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España» aprobado por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en 2013 dejaba la posibilidad de utilización de la estrategia de vacunación a embarazadas al criterio de la autoridad sanitaria de cada comunidad autónoma en función de la situación epidemiológica en el primer trimestre de la vida.

Tras la implantación de esta estrategia en algunas CCAA, la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones, en su reunión del 20 de noviembre de 2014, acordó revisar las recomendaciones, para lo que se formó un grupo de trabajo con el objetivo de revisar la nueva evidencia sobre la estrategia de vacunación frente a tos ferina en mujeres embarazadas y la situación epidemiológica de la tos ferina en España en menores de un año.

A pesar de las altas coberturas de vacunación, en España, al igual que en los países de nuestro entorno, se observa un incremento de la carga de enfermedad de tos ferina, especialmente en los menores de 6 meses de edad. En respuesta a esta situación, diversos países han iniciado programas de vacunación frente a la tos ferina en mujeres embarazadas, entre las semanas 27-28 y 32-36 de embarazo, independientemente del estado previo de vacunación y en cada una de las gestaciones.

En España, la tos ferina mantiene su patrón epidémico cíclico, pero se observa un progresivo aumento de la incidencia, hospitalización y mortalidad desde 2010. El incremento en incidencia es más marcado en los menores de tres meses de edad, sobretodo en menores de un mes, que muestran tasas de hospitalización más elevadas. Además, las muertes por tos ferina ocurren en menores de 3 meses de edad. En el periodo comprendido entre los años 2000 y 2006 se registró una media de una muerte al año, mientras que entre 2007 y 2012, esta cifra se eleva a 4,8 muertes al año.

La efectividad de la vacunación en mujeres embarazadas con dTpa para prevenir la tos ferina en menores de 3 meses es elevada y está en función de la cobertura de vacunación alcanzada y de la semana de gestación al nacimiento (a partir de la semana 32 de gestación). No se han observado problemas de seguridad en la gestación, en el parto, ni en el neonato. Datos preliminares apuntan a que no hay reducción de la inmunogenicidad tras la primovacunación rutinaria en lactantes hijos de madres vacunadas durante el embarazo (*blunting*).

La vacunación con vacuna frente a difteria, tétanos, tos ferina de baja carga antigénica (dTpa) en embarazadas se ha introducido en 7 CCAA hasta abril de 2015: Asturias, Canarias, Cataluña, Comunidad Valenciana,

Extremadura, Navarra y País Vasco. La indicación de vacunación se establece entre las semanas 27-28 y 36 de cada embarazo.

Todavía persisten algunas incertidumbres en relación a esta estrategia de vacunación frente a tos ferina en mujeres embarazadas, que será necesario revisar conforme vayan apareciendo nuevas evidencias.

Durante la elaboración de esta adenda se han realizado recomendaciones de adaptación del calendario como consecuencia de problemas de suministro de vacunas con componentes de tos ferina, incluida dTpa. Este hecho ha cambiado el contexto y la perspectiva para establecer recomendaciones.

Se recomienda la puesta en marcha de esta estrategia de vacunación para el control de la enfermedad grave y la mortalidad en los niños menores de 3 meses de edad mediante la administración de vacuna dTpa entre las semanas 27-28 y 36 de gestación, e idealmente entre las 28 y 32 semanas de gestación. La vacuna se administrará en cada embarazo independientemente de su estado previo de vacunación.

No debe olvidarse la importancia de la vacunación en tiempo, es decir, la administración de las dosis de vacunación primaria frente a tos ferina el mismo día en el que el niño cumple 2, 4 y 6 meses de edad.

La implantación de esta estrategia deberá ir acompañada de la monitorización de su impacto y de una estrategia de comunicación eficaz. Cada comunidad autónoma evaluará la introducción de esta estrategia en función de su situación epidemiológica y de la disponibilidad de vacunas.

Executive Summary

The document «Review of immunization programme against pertussis in Spain» was approved in 2013 by the Public Health Commission of the Interterritorial Council of the National Health System. This document left open the use of the strategy of pertussis vaccination during pregnancy at the discretion of the health authorities in each region based on the epidemiological situation of pertussis in the first quarter of life.

After the implementation of this strategy in some regions the Advisory Committee on Immunization (Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones), at its meeting on 20th November 2014, agreed to review the recommendations. A working group was set up with the objective of assessing the new evidence on the strategy of pertussis vaccination during pregnancy and the epidemiological situation of pertussis in Spain in infants younger than one year old.

Despite the high vaccination coverage, in Spain an increase in the burden of pertussis disease has been observed, in the same way as in neighboring countries, especially in infants younger than 6 months of age. In response to this situation several countries have implemented the strategy to immunize pregnant women between pregnancy weeks 27-28 and 32-36, in each pregnancy and regardless of prior vaccination status.

In Spain, pertussis has maintained an epidemic cyclical pattern and the disease has been increased in terms of incidence, hospitalization and mortality since 2010. This increase is observed in infants, mainly those younger than 3 months and especially under one month of age with higher rates of hospitalization. In addition, deaths from pertussis occur in children under 3 months of age. In the period between 2000 and 2006 an average of one death per year was recorded, whilst between 2007 and 2012 this figure raises to 4.8 deaths per year.

The effectiveness of vaccination with dTpa in pregnant women to prevent pertussis in infants under 3 months is high and related to the immunization coverage achieved and the week of gestation at birth (from pregnancy week 32). No safety problems of vaccination were observed during pregnancy, at birth or in the newborn. Preliminary data suggest no blunting effect after routine primary series in infants born to mothers vaccinated during pregnancy.

Vaccination with dTpa in pregnant women has already been introduced in 7 regions in Spain up to April 2015: Asturias, Canary Islands, Catalonia, Valencian Community, Extremadura, Navarra and the Basque Country. Vaccination is indicated between pregnancy weeks 27-28 and 36.

As some uncertainties persist regarding this immunization strategy in pregnant women the recommendations will be reviewed when new evidence is available.

During the preparation of this addendum an adaptation of schedule was made as a consequence of shortage of pertussis containing vaccines, including dTpa vaccine. This matter has changed the context and perspective to establish recommendations.

The implementation of this vaccination strategy for the control of severe disease and mortality in infants under 3 months of age by immunizing with dTpa vaccine between pregnancy weeks 27-28 and 36 weeks is recommended, ideally between pregnancy weeks 28 and 32 weeks. Immunization should be conducted in each pregnancy regardless of the previous immunization status of the pregnant woman.

Immunization «on time» is considered paramount, i.e. immunization with the first dose on the same day in which the infant turns 2, 4 and 6 months of age.

The implementation of this strategy must be accompanied by monitoring the impact and an effective communication strategy. Each region in Spain should assess the introduction of this strategy in terms of epidemiological situation and availability of vaccines.

2. Introducción

El documento «Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España»¹ de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunación, aprobado por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en 2013, revisa el programa de vacunación tras una evaluación de la evidencia científica disponible sobre el impacto de diferentes estrategias de vacunación frente a tos ferina en el control de la enfermedad.

En este documento, se establece que “los esfuerzos del programa de vacunación deben tener como objetivo prioritario la reducción de la carga de enfermedad en el lactante, es decir, la prevención de las hospitalizaciones y los fallecimientos en niños menores de 3 meses de edad”. Además, entre sus conclusiones destaca que la vacunación en el lactante le protege desde la primera dosis siendo muy importante administrarla el mismo día que el niño cumple 2 meses de edad (vacunación «en tiempo»).

En el momento de aquella evaluación, finales de 2012, la estrategia de vacunación en embarazadas se postulaba como una estrategia que era necesario evaluar para prevenir la enfermedad en niños muy pequeños que todavía no han alcanzado la edad para recibir la primera dosis de vacuna, ya que no se había conseguido el beneficio esperado con otras estrategias. Países como EEUU, Reino Unido e Irlanda habían comenzado a vacunar a embarazadas a pesar de la falta de información concluyente sobre su efectividad y seguridad. Ante la falta de evidencia, se dejaba la posibilidad de la utilización de esta estrategia de vacunación al criterio de la autoridad sanitaria de cada comunidad autónoma (CA) en función de la situación epidemiológica, de las hospitalizaciones y de los fallecimientos en el primer trimestre de la vida.

Tras la implantación de esta estrategia en algunas CCAA, la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, en su reunión del 20 de noviembre de 2014, siguiendo las indicaciones de la Comisión de Salud Pública, decidió formar un grupo de trabajo para revisar la nueva evidencia sobre la estrategia de vacunación frente a tos ferina en mujeres embarazadas y la situación epidemiológica de la tos ferina en España en menores de un año, con la finalidad de revisar las recomendaciones.

Durante las últimas fases de elaboración de este documento, acontecieron problemas de suministro de las vacunas que contienen antígenos frente a tos ferina. Esta situación podría prolongarse en el tiempo y ha condicionado la adaptación temporal del calendario de vacunación infantil.

Esta circunstancia ha modificado el contexto y la perspectiva de evaluación de la estrategia, debido a la necesidad de optimizar el uso más eficiente de las dosis de vacuna frente a difteria, tétanos y tos ferina de baja

carga antigénica (dTpa) para alcanzar el objetivo prioritario del programa de vacunación, es decir, el control de la enfermedad grave y de la mortalidad en lactantes menores de 3 meses.

Por otro lado, los problemas de suministro de vacuna dTpa podrían tener un notable impacto en la viabilidad a medio plazo de los programas de vacunación frente a tos ferina en el embarazo.

Todo ello ha influido en las consideraciones y recomendaciones reflejadas en la versión final de este documento.

3. Recomendación de vacunación en el embarazo en otros países

Autores: Fernando González, Jaime J. Pérez y Manuel Méndez

3.1. Antecedentes

A pesar de las altas coberturas de vacunación, tanto en España como en los países del entorno, se están registrando un alto número de casos de tos ferina en los últimos años apareciendo, además, cíclicamente brotes epidémicos. Esto conlleva una afectación de la población adolescente y adulta, que a su vez actúa como transmisor a las personas susceptibles, siendo de relevancia los niños menores de 6 meses de edad que no están inmunizados.

Esta situación epidemiológica se ha reproducido en diferentes países, provocando la evaluación de diferentes estrategias de vacunación con el objetivo de proteger a esta población susceptible.

3.2. Recomendaciones en otros países

A nivel de Europa, el **Reino Unido**, en el año 2012, registró el mayor aumento de casos de tos ferina de las últimas dos décadas. El mayor número de casos se registró en adolescentes y adultos jóvenes, aunque las mayores tasas de morbilidad y mortalidad se dieron en niños demasiado pequeños para ser vacunados con las pautas de vacunación rutinarias, siendo estos los de mayor riesgo de complicaciones graves; concretamente, en Inglaterra y Gales fallecieron 14 niños en el año 2012.

Como respuesta, el Departamento de Salud de Inglaterra introdujo un programa temporal de vacunación en octubre de 2012 dirigido a mujeres embarazadas a partir de la semana 28 de gestación. Este programa ha demostrado ser efectivo y datos observacionales recientes² muestran una alta efectividad de la vacunación, apreciándose un importante descenso en los ingresos hospitalarios de casos confirmados. El número de casos en hijos de mujeres embarazadas que habían recibido la vacuna se redujo en un 90% como resultado del programa de vacunación.

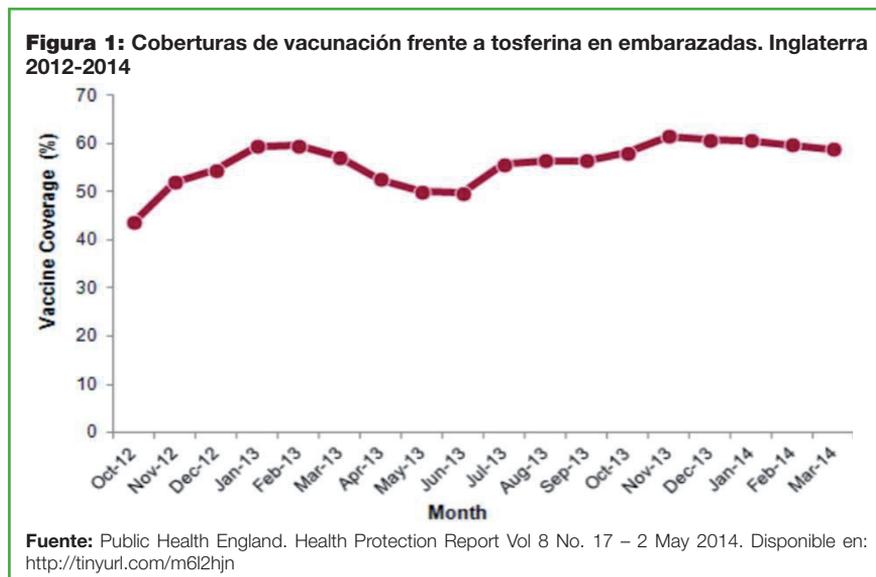
Como consecuencia de los buenos resultados obtenidos y los datos de un estudio de seguimiento de 18.000 mujeres vacunadas, que proporcionó la no evidencia de un aumento de riesgo de efectos adversos relevantes ni de muerte fetal tras la vacunación³, el *Joint Committee on Vaccinations and Immunisations* (JCVI) recomendó la aplicación de este

programa de vacunación durante 5 años más⁴. El JCVI, tomó en consideración los siguientes aspectos:

- La administración de una dosis de recuerdo frente a tos ferina en adultos alcanza el mayor pico de anticuerpos dos semanas tras la administración de la vacuna, declinando significativamente en los meses siguientes.
- La transferencia transplacentaria de anticuerpos es mínima hasta la semana 34 de gestación.
- Los niveles de anticuerpos transferidos a través de la placenta pueden no ser adecuados si la vacunación se produce antes del embarazo o en las primeras semanas del mismo
- La vacunación antes de las 20 semanas de gestación se puede asociar erróneamente con eventos adversos propios del embarazo.

Por todo ello, el JCVI recomienda⁴ la vacunación entre las semanas 28 y 32 de gestación, aunque puede ampliarse hasta la semana 38 para asegurar la coincidencia entre el mayor título de anticuerpos maternos y la mayor transferencia transplacentaria. Además, recientemente se ha publicado que en este periodo se asegura una mayor avidez de los anticuerpos transferidos⁵. El considerar la semana 28 también asegura la protección de posibles prematuros, que además serían los que presentarían mayor riesgo de complicaciones en el caso de infección debida a tos ferina.

Esta vacunación será ofrecida a las mujeres en cada embarazo y en las semanas de gestación recomendadas. En la siguiente figura se representan



las coberturas mensuales desde el inicio del programa en octubre de 2012 hasta marzo de 2014 en Inglaterra.

En **Irlanda** se observó también un incremento en el número de casos de tos ferina, la mayoría de los casos en niños, principalmente menores de 6 meses, los cuales presentaron mayor probabilidad de ser hospitalizados y eran demasiado jóvenes para ser vacunados⁶.

Se decide recomendar la vacunación en embarazadas para reducir el riesgo de infección en la madre y reducir la morbi-mortalidad en niños demasiado pequeños para ser vacunados.

En julio de 2013 se recomienda la vacuna dTpa a mujeres embarazadas entre las semanas 27-36 de la gestación en cada uno de los embarazos. Anteriormente, en el 2012 las autoridades sanitarias irlandesas la recomendaban a las 20 semanas de gestación en mujeres que no habían sido vacunadas frente a tos ferina en los 10 años anteriores⁷.

Se recomienda en cada embarazo debido a que los datos muestran que los anticuerpos frente a tos ferina no protegen en otros embarazos y los datos no sugieren que haya un incremento en eventos adversos en mujeres embarazadas las cuales hayan recibido dTpa previamente.

En **Bélgica** desde septiembre de 2013 se introdujo un programa de vacunación en embarazadas con la recomendación de administrar una dosis de recuerdo de dTpa entre las semanas 24 y 32 de cada embarazo⁸.

En la actualidad, ningún otro país del entorno europeo tiene establecido una estrategia de inmunización en embarazadas, aunque los **Países Bajos**, en el año 2015 tienen previsto estudiar esta posibilidad en su programa de vacunación^{9,10}. Algunos de los países que no han introducido la estrategia de vacunación en embarazadas son los que presentaron durante el año 2012 las tasas de incidencia más altas de Europa, Noruega, los Países Bajos, Dinamarca, si bien los dos primeros registraron el pico de incidencia en el grupo entre 5-14 años y no en menores de 1 año¹¹.

En **Estados Unidos**, el Comité Asesor de Vacunación (*Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP*) en octubre de 2012 actualizó su recomendación de vacunación frente a tos ferina en embarazadas aconsejando una dosis de dTpa en cada embarazo, independientemente del estado previo de inmunización frente a tos ferina¹². La administración se realizará durante el tercer trimestre y preferiblemente entre las semanas 27 y 36 de gestación por ser el momento de mayor transferencia de anticuerpos vía transplacentaria. La decisión se tomó en base al aumento en el número de casos de tos ferina notificados, con el objetivo de reducir la carga de enfermedad y reducir el riesgo de mortalidad en niños. En el año 2012 habían fallecido 12 niños menores de 12 meses.

Para valorar el riesgo de posibles reacciones adversas a la administración de dTpa en cada embarazo, basándose en los datos de nacimientos

en Estados Unidos, número de hijos según status social de la madre y el intervalo observado entre diferentes embarazos, el ACIP concluyó que la mayor parte de las mujeres podrán recibir dos dosis de dTpa y una pequeña proporción (5%) podrían recibir 4 o más dosis. Revisados datos del año 2011, el ACIP concluyó que no existía un exceso de riesgo de reacciones adversas en mujeres que recibieran una dosis de dTpa en cada embarazo.

Por otra parte, en **Canadá**, la declaración del Consejo Asesor de Vacunaciones del *National Advisory Committee on Immunization* (NACI) no recomienda un programa de vacunación universal en el embarazo debido a que no lo requiere la situación epidemiológica. Sin embargo, en situaciones especiales como brotes, la inmunización con dTpa se ofrece a mujeres embarazadas a partir de la semana 26 de gestación, independientemente de su estado inmunitario previo¹³. En otras situaciones, la vacunación será ofrecida a mujeres embarazadas que no hayan sido vacunadas correctamente previamente.

La justificación es la misma que la expuesta en otros países, pero en Canadá se aplicaría en situación de brote.

En **Australia**, el Consejo Asesor Técnico Australiano de Vacunaciones (*Australian Technical Advisory Group on Immunisation* —ATAGI—), como alternativa a la vacunación post-parto, ofrece la vacunación con dTpa a mujeres en el tercer trimestre, a partir de la semana 28 de la gestación y las cuales no hayan recibido una dosis de dTpa en los 5 años previos¹⁴. Esta estrategia aseguraría una respuesta más elevada de anticuerpos en la madre y transferencia transplacentaria, así como una mayor respuesta en el niño al nacer, en comparación con la inmunización post-parto o previa a la gestación.

En **Nueva Zelanda**, en 2013 se introduce la vacunación en embarazadas entre la semanas 28 a 38 de gestación y en cada uno de los embarazos para proteger a la madre y posibilitar la transferencia de anticuerpos al feto¹⁵. Los datos epidemiológicos registrados entre el año 2011 y 2013 determinaron una situación similar a la descrita en otros países. La decisión se justificó en los casos mortales en niños con menos de 6 semanas de edad, los datos de morbilidad y el hecho de que los datos no evidenciaban efectos adversos en la madre embarazada ni en el feto.

Otros países que han introducido la estrategia de vacunación en embarazadas son **Israel** y **Argentina**.

La **OMS** en el documento de posicionamiento sobre la vacunas frente a tos ferina de 2010¹⁶, no recomendaba la vacunación en mujeres embarazadas. En la revisión publicada en julio de 2014 sobre la elección de vacunas frente a tos ferina¹⁷, no realiza una mención expresa a esta estrategia, ni a las lagunas que sobre esta estrategia se plantearon en el documento de

2010. Sin embargo, en la reunión mantenida por el Grupo de Expertos Asesor de Estrategias (*Strategic Advisory Group of Experts, SAGE*) de inmunización de la OMS en abril de 2014¹⁸, se indicó que la vacunación frente a tos ferina en mujeres embarazadas es la estrategia más coste-efectiva en la prevención de la mortalidad infantil asociada a tos ferina. Cada país debería considerar la vacunación de las mujeres embarazadas con una dosis de dTpa en el segundo o tercer trimestre además de la vacunación primaria rutinaria de los niños a partir de las 6 semanas de edad.

4. Situación actual en España

4.1. Epidemiología de la tos ferina en menores de 1 año. España 1998-2013

Autoras: Josefa Masa Calles y María de Viarce Torres de Mier

En España la tos ferina es una enfermedad de declaración desde el año 1904. Con la creación en 1995 de la Red Nacional de Vigilancia (RENAVE), la tos ferina pasó a ser una enfermedad de declaración individualizada con datos epidemiológicos básicos. Desde 1996, se deben notificar a la RENAVE todos los casos sospechosos, probables y confirmados de tos ferina.

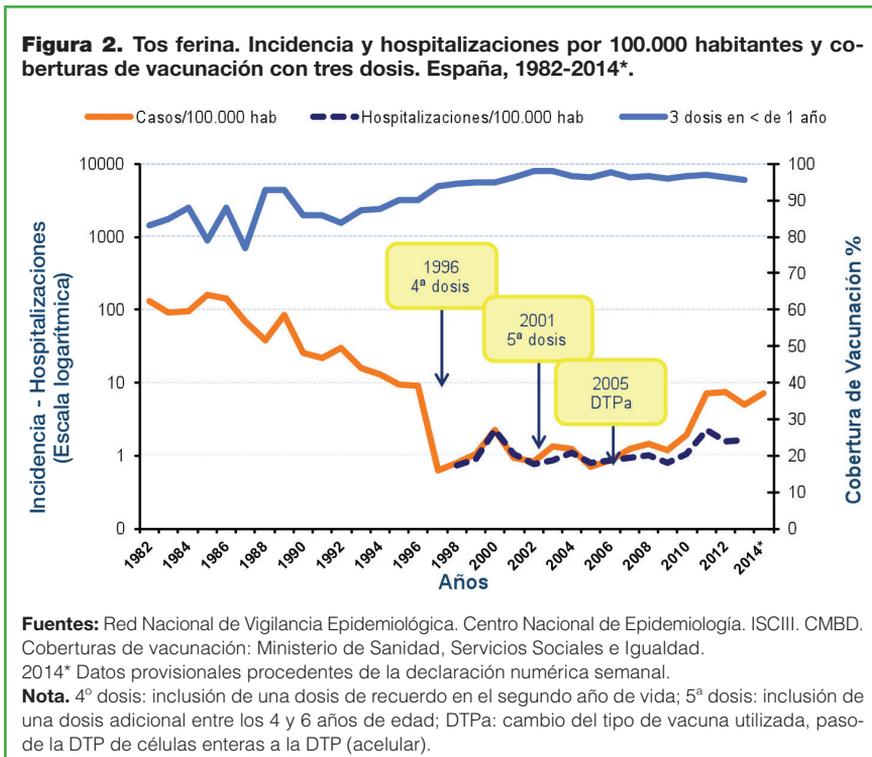
La tos ferina es una enfermedad prevenible por vacunación que mantiene su patrón epidémico cíclico, con ondas que se presentan cada 3-5 años. Entre 1998 y 2013 se describen 4 periodos epidémicos 1998-2001, 2002-2005, 2006-2009 y 2010-2013¹⁹. Hasta el año 2010 la incidencia de tos ferina había sido inferior a 2 por 100.000 habitantes (excepto el pico epidémico del año 2000). En el año 2010, coincidiendo con el inicio de la 4ª onda epidémica, comenzó a aumentar la notificación de casos de tos ferina (1,92 por 100.000 habitantes), que siguió incrementándose en 2011 (7,02 por 100.000) y registró su pico máximo en 2012 con 7,45 casos por 100.000. En 2013 se describe la parte descendente de la onda con reducción de la incidencia a 5,02 por 100.000 (tabla 1 y figura 1). Los datos provisionales de vigilancia de tos ferina (notificación agregada de casos) del año 2014 muestran un ascenso en el número de casos notificados, y sitúan la incidencia en 7,17 casos por 100.000 habitantes (tabla 1 y figura 1).

Tabla 1. Casos notificados, hospitalizaciones y mortalidad por tos ferina. España, 1998-2014*

Año	Casos notificados (RENAVE)		Hospitalizaciones (CMBD)		Defunciones (INE)	
	Casos	Casos por 100.000 habitantes	Hospitalizaciones	Hospitalizaciones por 100.000 habitantes	Muertes	Muertes por millón habitantes
1998	315	0,79	295	0,74	0	0
1999	416	1,04	361	0,90	0	0
2000	921	2,29	919	2,28	1	0,02
2001	379	0,93	424	1,04	1	0,02
2002	347	0,84	312	0,76	1	0,02
2003	551	1,31	362	0,86	1	0,02
2004	530	1,24	472	1,11	2	0,05
2005	304	0,70	343	0,79	1	0,02
2006	383	0,87	383	0,87	0	0
2007	554	1,23	422	0,94	4	0,09
2008	663	1,45	454	1,00	5	0,11
2009	538	1,17	366	0,80	3	0,07
2010	884	1,92	494	1,07	3	0,07
2011	3239	7,02	1057	2,29	8	0,17
2012	3439	7,45	711	1,54	6	0,13
2013	2342	5,02	749	1,61	4	0,09
2014*	3330	7,17				

Fuentes: RENAVE (Declaración Numérica Semanal), CMBD y Estadística de Mortalidad del INE.
* Datos provisionales para 2014.

La tasa de hospitalización por tos ferina, como indicador de gravedad de la enfermedad, presenta las mismas ondas epidémicas que la incidencia, aunque las oscilaciones son más discretas. Hasta el año 2010 la tasa anual de hospitalización por tos ferina se había movido alrededor de 1 hospitalización por 100.000 habitantes, excepto en el pico epidémico del año 2000; a partir del año 2010 empezaron a incrementarse las hospitalizaciones por tos ferina, y durante la última onda epidémica 2010-2013 han llegado a duplicarse si se comparan con las epidemias anteriores; la hospitalización por tos ferina alcanzó su pico máximo en 2011 con 2,29 hospitalizaciones por 100.000, descendió en 2012 y se ha mantenido en 2013 (1,54 y 1,61 hospitalizaciones por 100.000 respectivamente) (tabla 1 y figura 2).



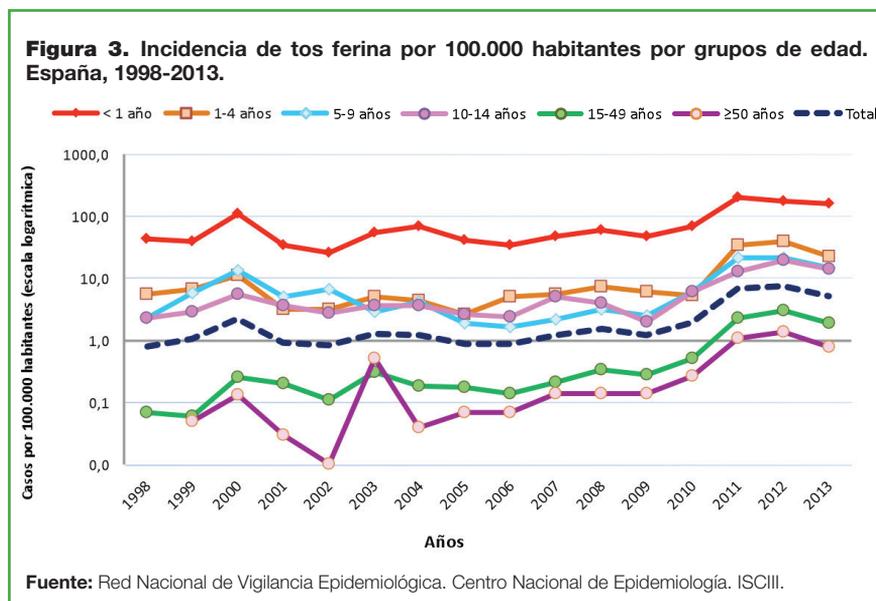
Hasta el año 2010, exceptuando algunos años epidémicos, la mayoría de las comunidades habían mantenido incidencias por debajo de 2 por 100.000. A partir de ese año la incidencia de la tos ferina ha presentado grandes diferencias entre comunidades (Anexo 1A).

Tos ferina en menores de un año

Incidencia

Entre 1998 y 2013, la incidencia más alta de tos ferina por grupos de edad se registra en los menores de 1 año, seguidos de los niños entre 1 y 4 años y del grupo de 5 a 14 años. Desde el año 2007 la incidencia de tos ferina se ha incrementado en todos los grupos, incluidos los adolescentes y adultos jóvenes, sobre todo a partir del año 2010 con el inicio de la última onda epidémica. Destaca el incremento de la tos ferina en los niños menores de un año, que pasó de 46,3 casos por 100.000 habitantes en 2007 a 162,5 en 2013, con un pico máximo en 2011 (197,9 por 100.000) (figura 2).

En el año 2013, de la onda epidémica 2010-2013, se observa una reducción de la incidencia de tos ferina en todos los grupos de edad aunque, en los menores de un año la incidencia se ha reducido en menor medida (177,7 en 2012 y 162,5 por 100.000 en 2013) (figura 3).



Entre los niños menores de un año, la tos ferina es especialmente frecuente en los menores de 3 meses, seguidos de los niños entre 3-5 meses. Desde 2007 la incidencia de tos ferina en estas edades ha ido aumentando, sobre todo en los años de la última onda epidémica. Destaca el incremento de la incidencia en los niños en el primer mes de vida, que pasa de 61,5 en 2007 a 325,7 por 100.000 en 2013, con un pico máximo en 2012 (680,6 por 100.000); de 146,1 a 542,9 con un pico máximo en 2011 (725,8) para los niños de un mes de vida y el incremento de 151,1 a 455,7 por 100.000 en los niños con 2 meses de edad, con un pico máximo en 2011 (609,5) (tabla 2 y figura 4).

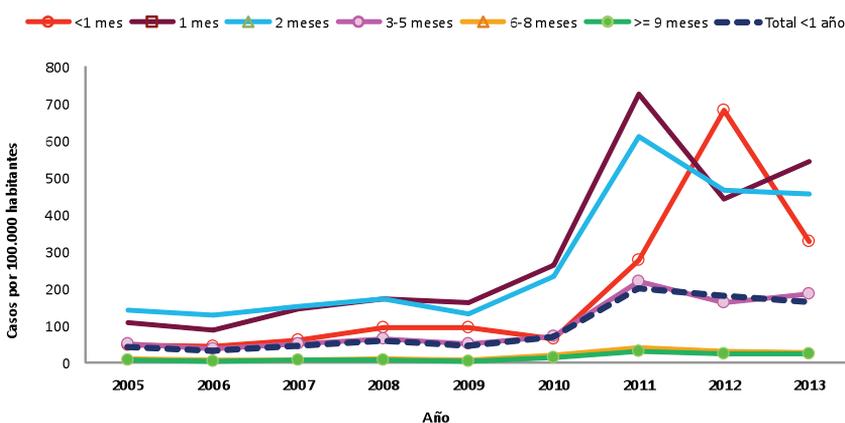
Tabla 2. Incidencia de tos ferina por 100.000 habitantes por grupos de edad en menores de 1 año. España, 2005-2013.

Grupo de edad	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<1 mes	45,6	45,0	61,5	94,4	95,3	65,4	276,9	680,6	325,7
1 mes	106,7	88,4	146,1	171,4	161,6	262,1	725,8	442,5	542,9
2 meses	142,4	129,3	151,1	171,0	133,2	233,1	609,5	465,8	455,7
3-5 meses	51,0	36,0	52,1	62,7	51,4	70,8	220,0	161,7	185,8
6-8 meses	8,8	6,1	6,5	10,8	6,6	19,4	41,2	31,6	27,0
≥9 meses	5,3	3,5	6,2	7,4	4,9	13,3	30,0	23,7	24,1
Total <1 año	41,1	34,2	46,3	59,1	47,0	67,8	197,9	177,7	162,5

Fuentes: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Estadística de Nacimientos INE.

Nota. La intensidad de la escala de color representa aquellos grupos de edad y años en los que se han registrado valores más altos en la incidencia.

Figura 4. Incidencia de tos ferina por 100.000 habitantes por grupos de edad en menores de 1 año. España, 2005-2013.



Fuentes: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Estadística de Nacimientos INE.

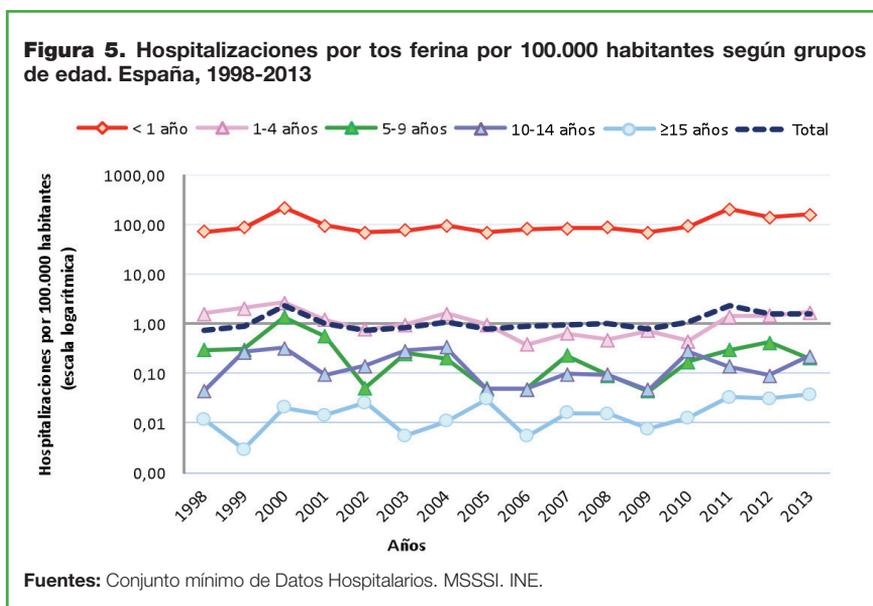
En el análisis por CCAA, entre 2005 y 2013 la incidencia de tos ferina en menores de 1 año presenta importantes oscilaciones debido al pequeño tamaño de las poblaciones que se manejan. En general, se observa un marcado aumento de la incidencia a partir del año 2010 que se intensificó considerablemente en 2011 superando, en muchas CCAA, los 200 casos por

100.000. Destaca la incidencia registrada en el año 2011 en Cataluña (368,2) y en Canarias (449,8), donde la incidencia alcanzó su pico máximo en 2012 (1.078,7). El País Vasco también registró su máximo valor en 2012 (400,7) y Cantabria en 2013 (306,6) (Anexo 1B).

Los datos preliminares disponibles en algunas CCAA correspondientes a 2014, sugieren un nuevo incremento de la incidencia tanto en el conjunto de la población como, especialmente en los menores de 3 meses de edad²⁰.

Hospitalización

Los niños menores de un año registran la tasa más elevada de hospitalización por tos ferina. Entre 1998 y 2009 la tasa permaneció estable, pero en la última onda epidémica, a partir del año 2010 las hospitalizaciones por tos ferina en menores de un año se han incrementado alcanzando un pico máximo en 2011 (206,3 por 100.000 habitantes) (figura 5).



El incremento en las hospitalizaciones ha afectado especialmente a los niños que han cumplido un mes de vida (pico máximo 983,2 por 100.000 en 2011), seguidos de los niños de 2 meses (pico máximo 778,1 por 100.000 en 2011). En 2012 la tasa de hospitalización se redujo en todos los subgrupos de menores de un año, sin embargo, en 2013 se aprecia un nuevo repunte en

las hospitalizaciones por tos ferina, aunque sin alcanzar los valores registrados en 2011 (tabla 3 y figura 6).

En menores de 3 meses hay datos disponibles que sugieren que se producen hospitalizaciones en más del 80% de los casos diagnosticados²⁰.

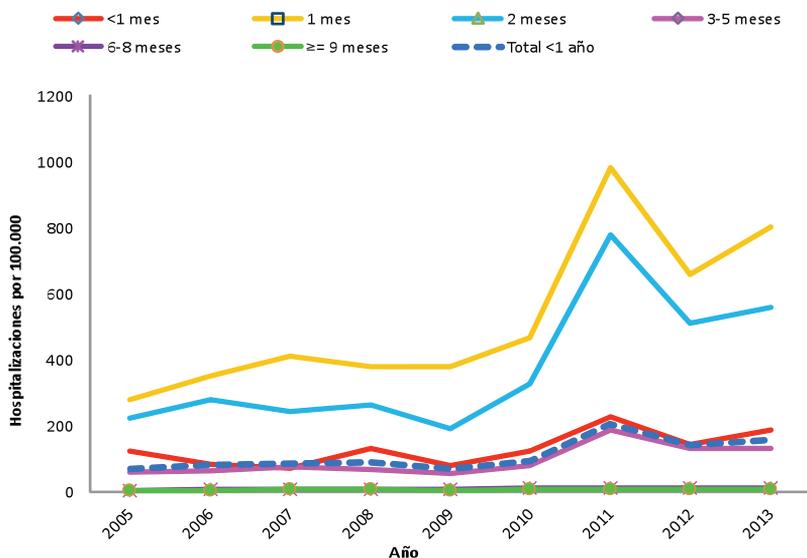
Tabla 3. Hospitalizaciones por tos ferina por 100.000 habitantes en menores de 1 año. España, 2005-2013

Grupo de edad	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<1 mes	120,8	83,2	72,1	129,8	79,2	123	227,6	141,9	185,4
1 mes	279,0	348,4	410,6	378,4	376,7	466,2	983,2	657,2	802,6
2 meses	222,1	276,3	243,2	260,9	191,8	326,3	778,1	508,7	557,9
3-5 meses	59,4	63,0	74,2	65,8	55,9	79,3	185,5	130,5	131,0
6-8 meses	4,3	8,4	8,1	6,4	6,9	9,7	12,4	9,2	8,8
9-11 meses	1,7	2,5	4,9	6,3	3,0	5,5	6,4	4,9	6,9
Total <1 año	68,8	80,4	83,2	88	68,8	92,9	206,3	139,0	158,1

Fuentes: Conjunto mínimo de Datos Hospitalarios. MSSSI; Estadística de Nacimientos. INE.

Nota. La intensidad de la escala de color representa aquellos grupos de edad y años en los que se han registrado valores más altos en las Tasas de Hospitalización.

Figura 6. Hospitalizaciones por tos ferina por 100.000 habitantes en menores de 1 año. España, 2005-2013



Fuentes: Conjunto mínimo de Datos Hospitalarios. MSSSI; Estadísticas de Nacimientos del INE.

Por CCAA, la evolución de la tasa de hospitalización (TH) por tos ferina en menores de 1 año presenta importantes oscilaciones debido al manejo de poblaciones de pequeño tamaño. En general, hasta el año 2010, salvo excepciones puntuales, las TH registradas no superaban las 100 hospitalizaciones por 100.000 menores de 1 año. Sin embargo, a partir de 2011 la TH aumenta en casi todas las CCAA llegando a alcanzar las 200 hospitalizaciones por 100.000: Cataluña, 2011 (257,5); Comunidad Valenciana, 2011 (262,5); Madrid, 2011 (276,4); Cantabria, 2012 (245,2) y Canarias, 2012 (506,0) han registrado las TH más altas en la última onda epidémica de tos ferina (tabla 4).

Al comparar las hospitalizaciones registradas en el CMBD con los casos de tos ferina en menores de 1 año notificados a la RENAVE, hay que admitir sub-notificación de casos al sistema de vigilancia en el periodo (2005-2013). Aunque el grado de sub-notificación de casos varía con los años y entre CCAA, se puede considerar que, para el conjunto nacional, desde 2011 la notificación de casos de tosferina ha ido mejorando (Anexo 1C).

Tabla 4. Hospitalizaciones y tasa de hospitalización (TH* por 100.000 menores de 1 año) por tos ferina en menores de 1 año por CCAA. España, 2005-2013.

	2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013	
	Hosp	TH*																
Andalucía	84	95,8	109	122,9	82	88,6	103	106,3	79	79,8	95	95,4	207	215,8	115	124,4	141	167,9
Aragón	6	53,0	1	8,7	11	92,1	7	56,2	4	30,6	3	22,4	21	159,6	3	23,5	4	33,7
Asturias	1	13,9	8	110,7	4	53,8	6	78,3	8	102,2	8	0,0	2	25,4	13	167,8	12	164,5
Baleares	2	17,0	7	58,5	0,0	0,0	6	50,2	4	32,5	1	8,1	5	42,3	7	60,6	6	56,4
Canarias	14	64,2	31	140,5	15	69,5	29	136,8	9	42,9	10	50,0	38	201,1	91	506,0	43	272,8
Cantabria	1	21,2	0,0	0,0	5	96,8	3	53,6	12	212,2	8	142,5	7	127,9	12	223,8	12	245,2
Castilla y León	12	63,1	9	46,9	10	50,9	14	69,3	7	34,0	10	48,6	47	238,1	21	108,6	18	96,6
Castilla-La Mancha	16	87,7	13	70,4	6	30,8	9	43,2	10	45,5	33	147,6	28	127,7	19	88,5	22	111,4
Cataluña	80	106,8	82	107,3	110	135,8	116	135,6	96	111,4	104	120,2	214	257,5	147	182,4	136	183,7
Com. Valenciana	24	48,9	29	57,8	31	59,1	25	45,4	15	26,5	19	34,2	138	262,5	41	81,9	62	136,5
Extremadura	8	77,0	11	105,0	6	58,0	3	29,3	3	29,0	8	77,7	19	188,2	5	50,7	9	97,9
Galicia	5	24,1	6	28,7	8	37,5	12	55,0	4	18,1	7	31,4	11	50,4	45	209,0	36	174,6
Madrid	41	58,1	39	54,0	73	100,0	79	107,1	80	106,2	155	201,5	206	276,4	65	89,0	138	207,7
Murcia	3	17,4	10	56,7	12	66,2	1	5,3	5	25,8	11	57,0	10	54,5	9	51,0	14	86,5
Navarra	6	95,2	3	46,9	3	46,7	1	15,4	0,0	0,0	1	14,5	8	120,9	6	91,7	9	140,8
País Vasco	10	52,5	14	73,0	18	91,4	15	74,3	7	34,3	3	14,5	38	189,0	51	258,7	19	94,5
La Rioja	0,0	0,0	0,0	0,0	2	65,2	3	91,6	1	29,8	2	59,2	6	186,7	3	95,6	2	64,4
Ceuta	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1	93,7	2	183,3	0,0	0,0	1	85,1	0,0	0,0	1	88,7
Melilla	0,0	0,0	0,0	0,0	1	89,8	2	192,1	1	88,5	0,0	0,0	0,0	0,0	5	374,0	7	473,0

Fuentes: CMBD. MSSSI; Estadística de Nacimientos. INE.

TH*. La intensidad de la escala de color en la columna de TH representa aquellos años en los que la TH ha sido mayor para cada CCAA.

Mortalidad

Desde el año 2000 las muertes por tos ferina han ocurrido en niños menores de 3 meses, salvo una muerte en una mujer adulta. Entre 2000 y 2006 la media anual de muertes por tos ferina fue de 1 muerte al año; entre 2007 y 2013 la mortalidad anual media por tos ferina ha sido de 4,7 (tabla 5).

Tabla 5. Defunciones por tos ferina por grupos de edad y sexo. España, 2000-2013.

Edad	Sexo	Año														Total
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	
<3 meses	Hombre	1			1	1	1			3	2	2	4	4		19
	Mujer		1			1			4	2	1	1	4	2		16
≥3 meses	Hombre															0
	Mujer			1												1
Total por año		1	1	1	1	2	1	0	4	5	3	3	8	6	4*	40*

Fuentes: Instituto Nacional de Estadística. Estadística de mortalidad según la causa de muerte. Años 2000-2013.
Defunciones 2013*: confirmado 4 muertes, todas menores de 1 año (no disponible la edad en meses de los fallecidos en el momento de redactar este documento).

La mejora en la sospecha clínica y la disponibilidad de pruebas diagnósticas sencillas y rápidas como la PCR, pueden haber contribuido al aumento de la notificación de casos y de hospitalizaciones por tos ferina, pero los resultados sugieren un incremento real de la incidencia de la enfermedad. Aunque la tos ferina está aumentando en todos los grupos de edad, destaca la gravedad de la enfermedad en los niños más pequeños, sobre todo en los menores de tres meses.

Fuentes de información

Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE):

- Declaración numérica semanal, para el análisis de la serie general, España 1982-2014 (tabla 1 y figura 1).
- Declaración individualizada de los casos sospechosos, probables y confirmados de tos ferina, para el análisis por grupo de edad y CCAA.

Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD): Recogida de los ingresos hospitalarios que tienen en el diagnóstico principal el código CIE-9-MC [033-TOSFERINA]. Para analizar los ingresos hospitalarios en los sub-grupos de <1 año (<1mes; 1 mes; 2 meses; 3-5 meses; 6-8 meses; 9-11 meses) se formuló una petición expresa al Área de Información Sanitaria y Estadísticas Asistenciales del Instituto de Información Sanitaria del MSSSI.

Estadística de Mortalidad según causa de muerte, del Instituto Nacional de Estadística (INE) por grupos de edad y sexo. La mortalidad en el subgrupo de <3 meses se obtuvo a partir de la información adicional facilitada por el INE al Centro Nacional de Epidemiología (CNE).

Poblaciones del Instituto Nacional de Estadística (INE): población residente en España a fecha 1 de julio de cada año. Las sub-poblaciones en menores de 1 año (<1mes; 1 mes; 2 meses; 3-5 meses; 6-8 meses; 9-11 meses) se extrajeron a partir de la Estadística de Nacimientos por mes y año: *Nacimientos (cifras mensuales) por lugar de residencia de la madre. (Serie desde 1975). Total nacional y comunidades autónomas.*

Conclusiones

- A pesar de las altas coberturas de vacunación, la tos ferina mantiene su presentación cíclica. A nivel nacional entre 1998 y 2013 se describen 4 ondas epidémicas. Los datos provisionales de vigilancia muestran el inicio de una nueva onda de tos ferina en 2014.
- La tos ferina es una enfermedad de la infancia, que afecta sobre todo a los niños menores de un año, seguidos del grupo de 1 a 4 años y del grupo de 5 a 14 años.
- A partir del año 2007 y sobre todo en la onda epidémica 2010-2013 la incidencia de tos ferina ha aumentado en todos los grupos de edad. La epidemia alcanzó su pico máximo entre 2011 y 2012. En el año 2013 se observa una reducción de incidencia en todos los grupos de edad, menos marcada entre los menores de un año.
- Las hospitalizaciones por tos ferina muestran un patrón epidémico superponible al de la incidencia pero más estable. Los niños menores de 3 meses registran las mayores tasas de hospitalización por tos ferina.
- Las muertes por tos ferina ocurren en menores de 3 meses. Entre 2000 y 2006 se registró una media de una muerte al año por tos ferina, mientras que entre 2007 y 2013 la media anual fue de 4,7 muertes.

4.2. Recomendaciones de vacunación frente a tos ferina en embarazadas en España

Autores: Amós García, Aurelio Barricarte y Eva Martínez

Se ha realizado una pequeña encuesta a los miembros de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunación para conocer la puesta en marcha de esta estrategia en las CCAA. La encuesta se realizó por correo electrónico en enero de 2015.

La vacunación con dTpa en embarazadas se ha introducido en 6 CCAA hasta enero de 2015: Asturias, Canarias, Cataluña, Comunidad Valenciana, Navarra y País Vasco. En abril de 2015 se incorpora la vacunación en Extremadura. La indicación de vacunación se establece entre las semanas 27-28 y 36 de cada embarazo. En ninguna de ellas se ha establecido un límite temporal.

En la Tabla 6 se presenta un resumen de la situación de vacunación frente a tos ferina en el embarazo en las diferentes CCAA.

Tabla 6. Comunidades autónomas que han introducido la estrategia de vacunación frente a tos ferina en embarazo. Abril 2015.

CCAA	Fecha inicio campaña	Semana embarazo de indicación de vacunación	Estrategia de vacunación	Estrategia de información/difusión de la Campaña
Asturias	junio 2014	28-36 semanas	Revisión tercer trimestre	Calendario de vacunación de adultos
Canarias	enero 2015	28-36 semanas	Atención Primaria (Matronas, Enfermeras, Médicos)	- Comunicación a profesionales sanitarios a través de Colegios Profesionales, asociaciones profesionales y estructura de la organización - Jornadas específicas dirigidas a profesionales sanitarios - Nota de Prensa
Cataluña	enero 2014	27-36 semanas	-Atención Primaria (Matronas, Enfermeras, Médicos) -Hospitales privados con actividad importante	- Jornada de Presentación a profesionales sanitarios - Sesiones informativas - Elaboración Material (Guía, Folleto) - Web de la Comunidad
Comunidad Valenciana	enero 2015	27-36 semanas	Atención Primaria (Matronas, Enfermeras) Control semana 28 o semana 32-34	- Comunicación a profesionales sanitarios a través de Colegios Profesionales, asociaciones profesionales y estructura de la organización - Jornadas específicas dirigidas a profesionales sanitarios - Nota de Prensa; Web de la Comunidad. - Tripticos y carteles distribuidos en los centros sanitarios
Extremadura	abril 2015	27-36 semanas	Atención primaria (centros de salud)	- Comunicación a profesionales sanitarios a través de la intranet del Servicio Extremo de Salud y sesiones formativas. - Elaboración de protocolo de actuación específico para el programa.
Navarra	febrero 2014	28-36 semanas	Indicación en los Centros de Atención a la Mujer y administración en AP	- Calendario de vacunación de adultos - Jornada de presentación a profesionales sanitarios - Sesión con profesionales de Ginecología y Obstetricia, matronas y enfermeras de Centros de Atención a la Mujer - Prensa
País Vasco	febrero 2015	27-36 semanas	Atención Primaria (Matronas, Enfermeras), Ginecología	- Comunicación profesionales sanitarios. - Colegios profesionales. - Nota prensa. - Triptico. - Web Departamento de Salud

Fuente: Encuesta específica entre las CCAA. Diciembre 2014 - enero 2015

5. Efectividad y seguridad de las vacunas frente a tos ferina en el embarazo

Autoras: Flora Martínez, Eva Borràs y Ana Sagredo

Para revisar la efectividad y seguridad de la vacunación frente a tos ferina en la embarazada con la finalidad de prevenir la tos ferina en los menores de tres meses, se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática de la literatura cuyas características figuran en el anexo 2.

Se localizó un protocolo de una revisión Cochrane, cuyo objetivo coincide con el que nos planteamos, es decir, revisar y evaluar la evidencia existente sobre efectividad y seguridad de la vacunación en la embarazada en cualquier trimestre para prevenir la tos ferina en niños demasiado pequeños para ser protegidos con la vacunación primaria, comparándolo con no vacunación, simulación o placebo. Los resultados de esta revisión posiblemente aporten más datos que ayuden a la toma de decisiones²¹.

5.1. Efectividad

Tras el inicio del programa de vacunación en el Reino Unido en octubre de 2012 se han publicado diferentes estudios.

En Inglaterra y Gales se realizó un estudio de casos y controles²². Entre octubre de 2012 y julio de 2013 se reclutaron casos de lactantes menores de 8 semanas con tos ferina confirmados por PCR y/o cultivo y controles de similares características, en los cuales se recogió el antecedente de vacunación frente a tos ferina de la madre, administrada en el embarazo. En total se incluyeron 58 casos de lactantes menores de 8 semanas con tos ferina confirmada y 55 controles, de los que 10 y 39 madres respectivamente habían recibido la vacuna durante el embarazo, estimándose una efectividad vacunal cruda del 91% (IC 95%: 77-97%) y una efectividad vacunal del 93% (IC 95%: 81-97%) al ajustar por sexo, área geográfica y periodo de nacimiento. En el estudio se concluye que la vacunación frente a tos ferina con dTpa en las embarazadas previene frente a tos ferina al recién nacido.

También en Inglaterra², se realizó un análisis de los casos de tos ferina confirmados notificados y de los hospitalizados entre el 1 de enero de 2008 y el 30 de setiembre de 2013, con el objetivo de conocer el efecto del programa de vacunación a embarazadas introducido en octubre de 2012. Se calculó la efectividad vacunal mediante el método de *screening* o caso-co-

bertura, siendo uno menos la *odds* de los casos de madres vacunadas dividido por la *odds* de vacunación en la población. La estimación de la efectividad se realizó en 3 períodos según el tiempo transcurrido entre la recepción de la vacuna y el parto: a) si habían recibido la vacuna entre 7-27 días antes del parto, b) si habían recibido la vacuna antes de 28 días previos al parto o c) si las madres habían recibido la vacuna entre 0-6 días antes del parto o entre 1-13 días después del parto. La efectividad vacunal estimada para niños < 3 meses fue del 91% (IC 95%: 83-95), del 91% (IC 95%: 70-96) y del 38% (IC 95%: -95-80), respectivamente. En el caso de niños menores de 2 meses la efectividad vacunal fue del 90% (IC 95%: 82-95) y con una cobertura vacunal reducida del 20% se estimó una efectividad vacunal del 82% (IC 95%: 67-90).

Tanto el método de caso-cobertura como el método de *screening* mencionados anteriormente proporcionan una evidencia robusta sobre la alta eficacia del programa.

La transmisión de los anticuerpos de la madre al recién nacido está recogida en la literatura como eficiente^{23,24,25}. En algunos estudios,^{24,26,27,28} se recoge que mujeres vacunadas frente a tos ferina únicamente en la infancia no presentan niveles de anticuerpos suficientes ni en la madre, ni en el recién nacido frente a tos ferina. Se han encontrado niveles superiores de anticuerpos específicos en niños de mujeres que se vacunaron 2 años antes de la gestación²⁵. Sin embargo, a pesar de la eficiente transmisión transplacentaria de anticuerpos, estos decaen con rapidez²⁶, por lo que los títulos de anticuerpos en niños de madres que habían recibido la vacuna dTpa en los dos años antes del parto o incluso en fases iniciales del embarazo, serían insuficientes para proporcionar protección durante las primeras semanas de vida.

En un estudio prospectivo observacional realizado en Cataluña³⁰ entre mayo de 2012 y agosto de 2013 en el que participaron 132 embarazadas y sus hijos, se estudió el nivel de anticuerpos frente a toxina pertussis (TP) en el embarazo (antes y después de vacunarlas) y se comparó con el nivel de anticuerpos pasivos en los recién nacidos. Los autores concluyen que existe una alta correlación en los niveles de anticuerpos en las muestras de suero procedentes de la madre y de los recién nacidos de madres vacunadas durante el embarazo, confirmando una protección suficiente durante el primer mes de vida a los recién nacidos. En este estudio se indica que la razón de la transmisión transplacentaria de anticuerpos es de 146,6% y que más del 94% de los niños nacidos de madres vacunadas con dTpa durante el final de segundo trimestre o durante el tercer trimestre mostraron niveles de anticuerpos frente a TP = 10 UI/ml y que la respuesta inmune a la vacunación tanto en las madres como en los recién nacidos no se ve afectada por la edad de la madre, por cuestiones geográficas ni por antecedentes maternos asociados a desórdenes inmunológicos, sino que el único factor que los

autores han observado con asociación directa a los niveles de anticuerpos en los neonatos es si el nacimiento se ha producido a término o pretérmino. Esto último está en consonancia con lo ya publicado en el año 2010^{26,31}, cuando se especificaba que el paso de anticuerpos de la madre al hijo es prácticamente nulo en los nacidos antes de las 32 semanas de gestación.

En un estudio realizado en EEUU³² entre 2008 y 2012 se incluyeron 48 mujeres embarazadas de las que 33 recibieron la vacunación y 15 recibieron un placebo durante el embarazo (estas últimas recibieron la vacuna dTpa en el post-parto); también se comparó con 32 mujeres no embarazadas que recibieron la vacunación. Los autores observaron que la concentración de anticuerpos frente a la vacuna dTpa en las mujeres vacunadas durante el embarazo no difería de la observada en las mujeres vacunadas no embarazadas y de las mujeres vacunadas en el posparto, aunque la concentración de anticuerpos en las mujeres vacunadas durante el embarazo era superior que en las mujeres vacunadas en el posparto. También evaluaron la respuesta de los niños de las madres vacunadas a los 7 meses de edad, después de haber recibido 3 dosis de vacuna frente a difteria, tétanos y tos ferina acelular (DTPa); observaron que la concentración de anticuerpos frente a pertactina, TP y fimbrias de tipo 2 y 3 (F 2, 3) eran equivalentes a las concentraciones de anticuerpos en niños de madres que en el embarazo recibieron placebo, pero la concentración de anticuerpos frente a la hemaglutinina filamentosa era inferior siendo la diferencia estadísticamente significativa (40,6 UE/ml frente a 78,6 UE/ml, $p=0,01$). A los 13 meses de edad, 1 mes después de haber recibido la 4ª dosis de vacunación frente a tos ferina, las concentraciones de anticuerpos no difieren en ambos grupos.

En la bibliografía³³ existen publicaciones que describen una interacción entre los anticuerpos maternos neonatales prevacunales con la respuesta inmune a la serie primaria de vacunación (fenómeno conocido como *blunting*). Esta interacción consiste en una menor respuesta a la serie primaria de vacunación. Sin embargo nuevos análisis, como los anteriormente mencionados, especifican que la respuesta inmunitaria después de la serie primaria y de la vacunación de recuerdo en niños cuyas madres se habían vacunado frente a tos ferina durante el embarazo no se ve alterada respecto a los niños cuyas madres no habían recibido la vacuna.

5.2. Seguridad de la vacunación de la tos ferina en embarazadas

Las reacciones adversas más frecuentes tras la recepción de alguna de las dos vacunas dTpa autorizadas en España fueron las reacciones locales en el

lugar de la inyección (dolor, enrojecimiento e hinchazón) que habitualmente aparecieron en las primeras 48 horas y curaron sin secuelas. La frecuencia de éstas estuvo comprendida entre el 21-24% y el 78-81%.

Investigadores del *Baylor College of Medicine* y de la Universidad de *Duke* han comprobado que la vacuna dTpa administrada a la gestante es segura y efectiva para proteger al neonato frente a la enfermedad. En el estudio mencionado en el apartado anterior realizado en EEUU³², se observó que el dolor en el lugar de la inyección es el síntoma más común después de la administración de la vacuna dTpa, observado en el 75,8% de las mujeres embarazadas, en el 73,3% de las mujeres vacunadas tras el parto y en el 78,1% de las mujeres vacunadas no embarazadas ($p=0,35$). El 36,4% de las mujeres vacunadas durante el embarazo padecieron reacciones sistémicas, frente al 73,3% en las vacunadas tras el parto y el 53,1% de las vacunadas fuera del embarazo. Como reacciones sistémicas se incluyeron cefalea, mialgia, malestar general, así como cualquier síntoma sistémico. No se observó diferencia estadísticamente significativa de la presencia de cefalea, mialgia y malestar general entre los tres grupos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,04$) en el porcentaje de mujeres con fiebre tras la administración de la vacuna dTpa, el 3%, 26,7% y 9,4% respectivamente, aunque es importante mencionar que no existen diferencias estadísticamente significativas al comparar la presencia de fiebre al recibir la vacuna en el posparto (26,7%) o recibir un placebo en el posparto (15,2%), siendo $p=0,43$. Respecto a los recién nacidos, indicar que todos los bebés nacieron sanos, la mayoría a término y por parto vaginal. No hay diferencias significativas en la edad gestacional de los niños, en el peso al nacimiento, en el test de Apgar, en el crecimiento y desarrollo de los niños.

Un estudio realizado en Reino Unido utilizando el *Clinical Practice Research Datalink*, sistema de registro que recoge información demográfica, de prescripción, así como datos clínicos de más de 650 bases de datos de medicina general de atención primaria para más de 12,5 millones de pacientes en todo el Reino Unido. En este registro se identificaron 20.074 mujeres embarazadas y vacunadas frente a tos ferina con la vacuna Repevax (dTpa-IPV). Los autores concluyen que no se evidenció un mayor riesgo de cualquiera de una extensa lista predefinida de eventos adversos relacionados con el embarazo. En particular, no se evidenció un mayor riesgo de muerte fetal, abortos espontáneos, preclampsia o eclampsia³.

Otro estudio realizado en California³⁴ a partir de los datos existentes en el *California Vaccine Safety Datalink Sites* muestra que la vacunación frente a tos ferina en las embarazadas no se asoció a un incremento de riesgo de padecer alteraciones hipertensivas en el embarazo o si el nacimiento había sido a término o pretérmino. Se detectó un incremento de riesgo de

corioamnionitis diagnosticada en mujeres vacunadas respecto a las no vacunadas: 6,1% frente a 5,5%; RR= 1,19 (IC 95%: 1,13-1,26), aunque este riesgo disminuye en las mujeres vacunadas entre la semana 27 y 36 de gestación, RR= 1,11 (IC 95%: 1,03-1,21). Los autores del estudio consideran que la magnitud de este riesgo es pequeña y que no se observó un aumento de riesgo de nacimientos pretérmino, la mayor secuela de la corioamnionitis, por lo que este hallazgo debe ser interpretado con cautela. También consideran que el aumento de riesgo puede deberse a confusión residual o reflejar heterogeneidad en el diagnóstico.

Un reciente estudio analiza los resultados de la gestación y neonatales de 7.476 mujeres atendidas en el Hospital de Parkland (Dallas, Texas, EEUU) a las que se les ofreció vacunación frente a la tos ferina en la semana 32 o posterior. No se encuentran diferencias significativas en cuanto a malformaciones, corioamnionitis, Apgar o pH de cordón. Tampoco se encontraron efectos adversos significativamente diferentes en la población que había recibido dos o más dosis de vacuna dTpa por sucesivos embarazos en un margen de 5 años³⁵.

5.3. Eficiencia de la vacunación

Recientemente se ha publicado un estudio en el que se evalúa el coste-efectividad de la vacunación con dTpa en el embarazo frente a la estrategia de nido o la vacunación de la mujer tras el parto en EEUU³⁶. Los autores concluyen que la vacunación durante el embarazo evita más casos de tos ferina, hospitalizaciones y muertes en niños menores de un año y a un menor coste comparado con la estrategia de nido. Por lo tanto, en un país en el que ya se recomienda la estrategia de nido, consideran que la estrategia de vacunación en embarazadas para prevenir casos de tos ferina en niños pequeños consigue mayor impacto con menor coste.

5.4. Conclusiones

- La vacunación frente a tos ferina en las mujeres embarazadas con dTpa previene la tos ferina en el recién nacido.
- La efectividad de la vacunación en el embarazo para prevenir la tos ferina en menores de 3 meses es elevada y su impacto está en función de la cobertura de vacunación alcanzada y de la semana de gestación al nacimiento.
- En un único estudio realizado hasta el momento y con pocas personas, no se ha observado diferente respuesta de anticuerpos fren-

te a pertactina,TP y F 2, 3 tras primovacunaación con 3 dosis en niños cuyas madres fueron vacunadas con respecto a niños cuyas madres no fueron vacunadas. Se observó una disminuci3n de anticuerpos frente a hemaglutinina filamentosa estadísticamente significativa. Tras la dosis de recuerdo a los 12 meses de edad, no se observaba diferencia en la respuesta de anticuerpos frente a tos ferina en ambos grupos.

- En los estudios disponibles no se ha observado un incremento de eventos adversos tras la vacunaci3n de mujeres embarazadas con dTpa, con respecto a la vacunaci3n fuera del embarazo, ni en la mujer ni alteraciones en el parto, el desarrollo del feto o en el neonato. Únicamente se ha descrito un pequeño incremento en el riesgo de corioamnionitis, que disminuye cuando la vacunaci3n se realiza entre las semanas 27 y 36 de gestaci3n.
- Un único estudio coste-efectividad observa que la estrategia de vacunaci3n en embarazadas es más eficiente que la vacunaci3n de la mujer tras el parto o la estrategia de nido.

6. Aspectos éticos y económicos

Autoras: Aurora Limia y Marta Molina

6.1. Aspectos éticos

La administración de cualquier medicamento, vacunas incluidas, requiere el consentimiento informado de las personas a las que se van a administrar. Aunque de manera rutinaria ya se recomienda la vacunación de la mujer embarazada frente a la gripe, además de frente a tetános y difteria en caso de no estar correctamente vacunada, las coberturas son muy bajas. Sin embargo, la vacunación frente a tos ferina puede tener una diferente percepción sobre sus beneficios con respecto a la vacunación frente a la gripe.

Es necesario que el profesional sanitario que realiza las revisiones durante la gestación se responsabilice de informar a la mujer embarazada sobre la evidencia disponible de los beneficios y riesgos de la vacunación y sobre la recomendación de las autoridades sanitarias (que supone una diferencia en cuanto a quien asume los costes de la vacunación).

Adicionalmente, es necesario tener en cuenta las cuestiones pendientes de respuesta de esta estrategia que podrían suponer un cambio en el patrón de la enfermedad y sus consecuencias en los niños menores de un año de edad.

6.2. Aspectos económicos

Metodología

Se ha realizado una estimación del impacto presupuestario de un programa de vacunación frente a la tos ferina durante el embarazo, así como del descenso en costes por hospitalización en los menores de tres meses de edad. Para ello se han utilizado diferentes fuentes de información, así como los datos aportados por la bibliografía disponible. En los cálculos se han utilizado las cifras medias de los últimos 5 años, con el objetivo de estimar la situación correspondiente a una onda epidémica completa.

Para el cálculo del número de nacimientos se han utilizado las proyecciones de población del INE para los próximos 5 años (2015-2019). El coste unitario de la vacuna dTpa (8,85 € sin IVA) corresponde a la cifra marcada en el Acuerdo Marco recientemente coordinado desde el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para los años 2015-2016³⁷. Las cifras

de efectividad vacunal y cobertura estimada para los diferentes escenarios del programa se basan en las publicadas en 2014 para el programa de Inglaterra².

Para la estimación del descenso en los costes por hospitalización se han utilizado los datos del registro de altas de hospitalización, CMBD, correspondientes a ingresos de menores de tres meses de edad (0-90 días de vida) con diagnóstico principal o secundario de tos ferina (código CIE 9-MC 033), acontecidos en los últimos 5 años disponibles (2009-2013). El coste de estos ingresos corresponde al del GRD asignado en cada caso. El coste medio se ha estimado calculando la media anual para los cinco años analizados.

Impacto presupuestario de la vacunación en el último trimestre de embarazo

La implantación de un programa de vacunación frente a la tos ferina en el tercer trimestre de embarazo tendría un coste anual estimado de 3.283.098,66 € (sin IVA) en suministro de vacunas, en un escenario en el que se vacunara a todas las embarazadas.

Estos costes varían en función de la cobertura del programa, tal como se refleja en la tabla 7.

Tabla 7. Coste anual estimado del programa de vacunación frente a tos ferina en embarazadas			
Cobertura	Media anual nacimientos	Coste unitario vacuna	Coste anual estimado del programa
100%	370.972	8,85€	3.283.098,66€
60%	370.972	8,85€	1.969.859,20€
50%	370.972	8,85€	1.641.549,33€
40%	370.972	8,85€	1.313.239,46€

Teniendo en cuenta la baja cobertura alcanzada en embarazadas en el programa de vacunación frente a la gripe en la temporada 2014-15 (0,7-22,5%, según datos de seis CCAA), para poder alcanzar un nivel de cobertura óptimo en el programa frente a tos ferina se estiman necesarios esfuerzos adicionales en una estrategia de promoción que incluya información, concienciación y comunicación, dirigidos tanto a la población diana como a los profesionales implicados, contando con la colaboración de las Asociaciones de Profesionales relacionadas. Los costes de la estrategia de comunicación habría que sumarlos a los costes de vacunación.

Descenso potencial del gasto por hospitalización en menores de tres meses de edad

Considerando los datos del análisis realizado en el Inglaterra², se estimaría una efectividad vacunal del 91% alcanzando una cobertura del 60%, lo que supondría una reducción potencial de 337 ingresos hospitalarios anuales por tos ferina entre los menores de 3 meses de edad. Esto supondría un ahorro medio de 1.212.524,56 €/año, según el coste medio de hospitalización de estos casos en el último quinquenio (coste medio: 3.599,26 €/año). En la tabla 8 se muestra la estimación para cada escenario considerado.

Cobertura	Efectividad vacunal	Casos anuales evitados	Coste anual estimado por hospitalización
100%	91%	561,47	- 2.020.874,27 €
60%	91%	336,88	-1.212.524,56 €
50%	84%	259,14	-932.711,20 €
40%	84%	207,31	-746.168,96 €

Discusión

Los resultados de la exploración realizada apuntan a que los beneficios de una reducción de los gastos de hospitalización serían menores que los costes de adquisición de la vacuna. Este es un análisis exploratorio de costes y beneficios directos, desde un punto de vista del proveedor de servicios, con evidentes **limitaciones**:

- Únicamente se han considerado los gastos directos de compra de la vacuna, no incluyendo otros costes directos del programa de vacunación como los de promoción, gastos de administración, consultas por efectos adversos, etc., ni los gastos indirectos.
- Tampoco se consideran beneficios directos más allá de los derivados de la reducción en hospitalizaciones, no considerándose, por ejemplo, el potencial descenso en consultas médicas o beneficios indirectos desde un punto de vista social.

Sin embargo, y teniendo en cuenta sus limitaciones, consideramos que el ejercicio puede ser de utilidad para orientar la toma de decisiones sobre el programa de vacunación frente a tos ferina en embarazadas en España.

7. Incertidumbres pendientes

Autoras: *Aurora Limia y Marta Molina*

Aunque ya se dispone de las primeras estimaciones de efectividad de la vacunación en mujeres embarazadas para prevenir la enfermedad en los primeros meses de vida, quedan todavía incertidumbres, algunas de las cuales se citan a continuación:

- **Efectividad de la vacuna** y aspectos relevantes que influyen en la misma. Los datos de efectividad disponibles proceden de un solo contexto. Es necesario conocer los resultados de esta estrategia en otros contextos.
- **Reducción de la protección tras la primovacuna** en hijos de madres vacunadas durante el embarazo (*blunting*). Los datos disponibles sugieren una buena respuesta tras la primovacuna, pero proceden de un único estudio con pocos sujetos.
- **Coste-efectividad**. El único estudio disponible compara la estrategia de vacunación durante el embarazo frente a la estrategia de nido, no implantada en España. Los datos económicos podrían influir en la decisión de utilizar esta estrategia de manera permanente o en situaciones especiales por definir.
- Como consecuencia de un posible *blunting*, podrían acontecer **cambios en el patrón epidemiológico**, por un aumento de sujetos susceptibles entre los menores de 18 meses, con un desplazamiento y aumento de la carga de enfermedad en la población de 3 a 18 meses de edad. Aunque se estima que el impacto de la carga de enfermedad sería menor debido a cierto grado de protección y mayor edad del niño, es necesario vigilar esta eventualidad.

Adicionalmente, la **disponibilidad de vacunas** es un aspecto fundamental para poder hacer frente a un aumento del consumo de vacunas dTpa al plantearse la estrategia de vacunación en embarazadas. En el momento de redactar este documento asistimos a un problema en la disponibilidad que se aborda en el siguiente apartado.

7.1. Disponibilidad de vacunas y priorización en el programa de vacunación

En los últimos meses se han comunicado problemas de suministro global de las vacunas que contienen antígenos frente a tos ferina³⁸, incluyendo las vacunas dTpa. En respuesta a esta situación, se ha puesto en marcha una

adaptación temporal del calendario de vacunación³⁹ que ha implicado, entre otras, el retraso de la vacunación de recuerdo que se administra a los 6 años de edad.

También se ha recomendado que en algunas CCAA la situación epidemiológica puede aconsejar prioritario el programa de vacunación frente a tos ferina en la embarazada con vacunas dTpa.

Sin embargo, esta situación de problemas de suministro podría tener un notable impacto en la viabilidad a medio plazo de los programas de vacunación frente a tos ferina en el embarazo, ya que el problema es especialmente marcado para la vacuna dTpa. A este respecto, cabe recordar que el documento *Criterios para fundamentar modificaciones en el programa de vacunación en España*⁴⁰, recoge la necesidad de «garantizar la vigencia y sostenibilidad de la introducción de la nueva vacuna en el tiempo. Asegurar una financiación adecuada y sostenida, teniendo en cuenta la asignación de los recursos necesarios y la seguridad en el suministro de vacunas», así como «garantizar el suministro de la vacuna, especialmente en el caso de que exista un único proveedor, para evitar situaciones de desabastecimiento».

Se desconoce el efecto que el retraso en la administración de la dosis de recuerdo a los 6 años de edad puede tener en la transmisión de *B. pertussis* y su impacto en la enfermedad en los niños menores de 3 meses de edad. Posiblemente, el impacto esté en función del tiempo que se tarde en restablecer la vacunación. En caso de que la falta de vacunas se alargase en el tiempo, podría ocurrir un aumento de la enfermedad en la población en edad escolar, con el consiguiente riesgo de aumento de incidencia y hospitalizaciones en lactantes menores de 3 meses.

Hay que tener en cuenta, no obstante, que la tos ferina es una enfermedad que reviste menor gravedad y grado de complicaciones en la población infantil en edad escolar. Las medidas para el control de brotes de tos ferina se recogen en el protocolo de vigilancia de la tos ferina de la RENAVE⁴¹.

En todo caso, en estas circunstancias es especialmente necesario recordar que la vacunación en el lactante le protege desde la primera dosis, siendo muy importante enfatizar la administración el mismo día que el niño cumple 2 meses de edad (vacunación «en tiempo»)¹.

8. Conclusiones

1. A pesar de las altas coberturas de vacunación, tanto en España como en los países de nuestro entorno se observa un incremento de la carga de enfermedad de tos ferina en los últimos años, especialmente en los menores de 6 meses de edad.

En respuesta a esta situación, diversos países de nuestro entorno han iniciado programas de vacunación frente a la tos ferina en mujeres embarazadas. Se trata de vacunación entre las semanas 27-28 y 32-36 de embarazo, independientemente del estado de vacunación previo y en cada una de las gestaciones.

2. En España, la tos ferina mantiene su patrón epidémico cíclico pero se observa un progresivo aumento de la incidencia, la hospitalización y la mortalidad desde el año 2010.

El incremento en incidencia es más marcado en los menores de un año de edad, con especial relevancia en los menores de 3 meses. Los menores de 3 meses y, sobre todo, menores de 1 mes, son los que muestran las tasas de hospitalización más elevadas.

Las muertes por tos ferina ocurren en menores de 3 meses de edad. En el periodo entre los años 2000 y 2006 se registró una media de una muerte al año, mientras que entre 2007 y 2013, esta cifra se eleva a 4,8 muertes al año.

3. La vacunación con dTpa en embarazadas se ha introducido en 7 CCAA hasta abril de 2015: Asturias, Canarias, Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura, Navarra y País Vasco. La indicación de vacunación se establece entre las semanas 27-28 y 36 de cada embarazo.
4. La efectividad de la vacunación en el embarazo para prevenir la tos ferina en menores de 3 meses es elevada y su impacto está en función de la cobertura de vacunación alcanzada y de la semana de gestación al nacimiento.
5. En los estudios disponibles no se ha observado un incremento en el riesgo de eventos adversos tras la vacunación de mujeres embarazadas con dTpa, comparado con la vacunación fuera del embarazo, en la mujer ni en el parto, el desarrollo del feto o el neonato. Datos preliminares apuntan a que no hay reducción de la inmunogenicidad tras la primovacunación rutinaria en lactantes (*blunting*) hijos de madres vacunadas durante el embarazo.
6. En un cálculo económico grosero y con un escenario de cobertura vacunal del 50%, la implantación de un programa de vacunación en España frente a la tos ferina en el tercer trimestre de embarazo tendría un coste anual estimado de 1.641.549,33€ (sin IVA), y evitaría

259 ingresos anuales, con un ahorro medio por hospitalización de 932.711,20 € al año.

7. Todavía persisten algunas incertidumbres en relación con la respuesta tras primovacunación en hijos de mujeres vacunadas en el embarazo y con el coste-efectividad de esta estrategia. Estos aspectos deben revisarse conforme vayan apareciendo nuevas evidencias.
8. Actualmente existe una situación de problema de suministro de las vacunas que contienen antígenos frente a tos ferina que podría prolongarse en el tiempo y que ha condicionado la adaptación temporal del calendario de vacunación infantil. Esta situación podría tener un notable efecto en la circulación y transmisión de *B. pertussis*.

9. Recomendaciones

Las evidencias disponibles actualmente apoyan la **estrategia de vacunación frente a tos ferina en la mujer embarazada** como la medida más efectiva para la prevención de la tos ferina en los niños menores de 3 meses de edad, objetivo prioritario del programa de vacunación frente a tos ferina en España. Además, la administración de vacuna frente a tos ferina es segura durante el embarazo.

Por lo tanto, se recomienda la puesta en marcha de esta estrategia de vacunación para el control de la enfermedad grave y la mortalidad en los niños menores de 3 meses de edad mediante la administración de vacuna dTpa entre las semanas 27-28 y 36 de gestación, e idealmente entre las 28 y 32 semanas de gestación. La vacuna se administrará en cada embarazo independientemente de su estado previo de vacunación.

No debe olvidarse la importancia de la **vacunación en tiempo**, es decir, la administración de las dosis de vacunación primaria frente a tos ferina el mismo día en el que el niño cumple 2, 4 y 6 meses de edad.

La implantación de esta estrategia deberá ir acompañada de:

- **Monitorización de su impacto**, lo que conlleva vigilancia de las coberturas de vacunación y de la epidemiología de la enfermedad. Además, es necesario vigilar la seguridad de la vacunación en sucesivos embarazos. Por lo tanto, se deben establecer los indicadores adecuados en la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones y en la Ponencia de Vigilancia Epidemiológica.
- Una **estrategia de comunicación eficaz**, con la finalidad de obtener coberturas de vacunación.

Cada Comunidad Autónoma evaluará la introducción de esta estrategia en función de su situación epidemiológica y de la disponibilidad de vacunas.

10. Anexos

Anexo 1. Epidemiología de la tos ferina por comunidades autónomas, 2005-2014

Anexo 1A. Incidencia de tos ferina por 100.000 habitantes por comunidades autónomas. España 2005-2014

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014*
Andalucía	0,31	0,55	0,50	0,63	0,54	0,62	3,23	1,53	2,44	2,82
Aragón	2,08	0,63	2,25	0,92	0,68	0,46	3,34	0,23	0,90	4,14
Asturias	0,76	0,09	0,09	0,19	0,85	0,19	0,00	0,86	0,85	0,47
Baleares	1,03	0,60	0,00	0,85	0,28	0,09	0,64	1,00	1,08	2,05
Canarias	0,62	1,57	0,84	1,07	0,58	0,72	32,75	64,07	16,16	10,80
Cantabria	0,00	1,07	0,88	1,92	2,60	1,73	2,59	2,42	4,59	1,88
Castilla y León	0,00	0,04	0,20	0,72	0,20	0,40	2,50	0,97	1,16	2,86
Castilla-La Mancha	0,21	0,10	0,26	0,15	0,05	0,39	1,56	1,17	1,44	7,11
Cataluña	1,88	2,16	2,65	4,64	3,81	4,49	14,91	15,34	12,40	12,65
C. Valenciana	0,96	0,36	0,83	0,71	0,52	0,36	4,98	2,65	3,86	11,15
Extremadura	0,47	0,37	0,19	0,09	0,19	0,00	0,46	0,00	0,09	0,73
Galicia	0,15	0,18	0,15	0,37	0,18	0,22	0,59	3,42	2,65	3,18
Madrid	1,53	1,15	2,73	1,79	1,63	6,32	6,43	1,84	3,46	5,63
Murcia	0,08	0,15	0,22	0,14	0,28	0,34	0,88	0,68	0,48	2,05
Navarra	1,71	1,35	1,00	1,64	0,65	0,48	3,37	5,61	6,91	5,19
País Vasco	0,24	0,94	1,27	1,92	0,75	0,19	8,41	16,72	9,95	23,55
La Rioja	0,00	0,00	0,97	1,91	0,95	3,81	7,99	4,81	6,95	10,51
Ceuta	0,00	0,00	0,00	0,00	1,38	0,00	0,00	0,00	0,00	1,18
Melilla	0,00	0,00	0,00	4,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,58

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. CNE. ISCIII. INE.
2014* Datos provisionales procedentes de la declaración numérica semanal.

Nota: la intensidad del color representa, los máximos valores de incidencia anual para cada CCAA

Anexo 1B. Incidencia de tos ferina en menores de 1 año (por 100.000 niños menores de 1 año) por comunidades autónomas. España 2005-2013

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Andalucía	22,8	37,2	37,8	45,4	29,3	33,1	182,5	96,3	157,2
Aragón	26,5	0,0	92,1	24,1	53,6	22,4	114,0	23,5	25,3
Asturias	55,7	0,0	0,0	13,0	12,8	0,0	0,0	51,6	41,1
Baleares	42,6	33,4	0,0	16,7	8,1	0,0	50,8	69,2	65,8
Canarias	45,8	104,3	69,5	80,2	33,3	35,0	449,8	1078,7	342,6
Cantabria	0,0	0,0	38,7	142,9	247,5	160,3	255,8	205,2	306,6
Castilla y León	0,0	0,0	15,3	24,8	24,3	29,2	187,4	87,9	85,8
Castilla-La Mancha	16,4	5,4	5,1	14,4	4,5	26,8	77,5	69,9	0,0
Cataluña	101,5	113,9	151,9	204,5	178,7	176,8	368,2	300,2	294,5
C. Valenciana	28,6	17,9	34,3	29,0	19,4	19,8	253,0	95,9	145,3
Extremadura	38,5	38,2	19,3	9,8	19,3	0,0	49,5	0,0	10,9
Galicia	19,3	23,9	18,8	22,9	9,0	13,5	55,0	223,0	228,0
Madrid	60,9	0,0	0,0	0,0	0,0	144,3	222,7	79,4	143,0
Murcia	0,0	0,0	5,5	0,0	0,0	0,0	65,4	51,0	43,2
Navarra	111,1	62,5	31,1	30,8	29,6	14,5	166,2	183,5	156,4
País Vasco	21,0	57,4	81,3	119,0	29,4	9,7	238,7	400,7	169,0
La Rioja	0,0	0,0	97,8	30,5	29,8	148,0	248,9	127,5	64,4
Ceuta	0,0	0,0	0,0	0,0	91,7	0,0	0,0	0,0	0,0
Melilla	0,0	0,0	0,0	192,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. CNE. ISCIII. Estadísticas de nacimientos. NE.

Nota: la intensidad del color representa, los máximos valores de incidencia anual en menores de 1 año para cada CCAA

Anexo 1C. Notificación de tos ferina en menores 1 año.
Hospitalizaciones por tos ferina en
menores 1 año registradas en CMBD vs
Casos de tos ferina en menores 1 año
notificados a la RENAVE por CCAA y año.
España, 2005-2013

CC.AA.	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Andalucía	4,20	3,30	2,34	2,34	2,72	2,88	1,18	1,29	1,07
Aragón	2,00		1,00	2,33	0,57	1,00	1,40	1,00	1,33
Asturias	0,25			6,00	8,00			3,25	4,00
Baleares	0,40	1,75		3,00	4,00		0,83	0,88	0,86
Canarias	1,40	1,35	1,00	1,71	1,29	1,43	0,45	0,47	0,80
Cantabria			2,50	0,38	0,86	0,89	0,50	1,09	0,80
Castilla y León			3,33	2,80	1,40	1,67	1,27	1,24	1,13
Castilla-La Mancha	5,33	13,00	6,00	3,00	10,00	5,50	1,65	1,27	
Cataluña	1,05	0,94	0,89	0,66	0,62	0,68	0,70	0,61	0,62
C. Valenciana	1,71	3,22	1,72	1,56	1,36	1,73	1,04	0,85	0,94
Extremadura	2,00	2,75	3,00	3,00	1,50		3,80		9,00
Galicia	1,25	1,20	2,00	2,40	2,00	2,33	0,92	0,94	0,77
Madrid	0,95					1,40	1,24	1,12	1,45
Murcia			12,00				0,83	1,00	2,00
Navarra	0,86	0,75	1,50	0,50	0,00	1,00	0,73	0,50	0,90
País Vasco	2,50	1,27	1,13	0,63	1,17	1,50	0,79	0,65	0,56
La Rioja			0,67	3,00	1,00	0,40	0,75	0,75	1,00
Ceuta					2,00				
Melilla				1,00					
España	1,59	2,06	1,68	1,41	1,42	1,34	0,96	0,78	0,97

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. CNE. ISCIII. CMBD. MSSSI.

Interpretación de los valores de la tabla.

< 1: las hospitalizaciones por tos ferina en < 1 año registradas en el CMBD supera al número de casos de tos ferina declarados a la RENAVE en < 1 año (color naranja). Las casillas sin valor corresponden a CA y año en los que no se han declarado casos de tos ferina e 1 año a la RENAVE.

< 1: el número de casos de tos ferina declarados a la RENAVE en < 1 año es mayor que las hospitalizaciones por tos ferina en < 1 año registradas en el CMBD (color verde).

Anexo 2. Efectividad y seguridad de las vacunas frente a tos ferina en el embarazo. Características de la búsqueda sistemática de la literatura realizada.

Se ha realizado una búsqueda sistemática de la literatura en The Cochrane Library (Wiley Online Library), la Biblioteca Cochrane Plus; PubMed; MedLine (OvidSP); y EMBASE. Se accedió a la web de diferentes instituciones y organizaciones para localizar recomendaciones. Los términos empleados para la búsqueda, así como la estrategia de búsqueda utilizada es la siguiente:

BÚSQUEDA: Efectividad y eficacia de la vacuna de la tos ferina en embarazadas

Límites: Humanos, embarazadas. Idioma: Español e inglés

Filtros: Revisiones sistemáticas; GPC; Ensayos clínicos; documentos de organizaciones

Fecha de búsqueda: 16 de enero de 2015

Recursos de información: The Cochrane Library (Wiley Online Library), La Biblioteca Cochrane Plus; MedLine (OvidSP); EMBASE

Términos utilizados: Vacuna tosferina embarazadas; vaccine pertussis pregnancy; whooping cough vaccine. MeSH y Emtree: Pertussis Vaccine; Pregnant Woman.

Se localizaron inicialmente 116 referencias; tras la lectura sobre títulos y abstracts, se seleccionaron finalmente 84 documentos y un protocolo de una revisión sistemática. Tras eliminar los duplicados, se excluyeron estudios que no evaluaran la vacunación frente a tos ferina en embarazadas, estudios sobre aceptabilidad de la vacuna, estudios que no incluyeran embarazadas, estudios en animales, así como, los documentos con las recomendaciones de diferentes comunidades autónomas, ya que se recogen en el apartado 3 de este mismo documento.

No se valoró la calidad de los estudios incluidos.

11. Bibliografía

1. 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. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Informes, Estudios e Investigación 2013. Madrid, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Disponible en <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/TosFerina.pdf> [consultado el 29 abril 2015].
2. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014;384(9953):1521-8.
3. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*-2014, 349:g4219. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g4219>. [consultado 29 abril 2015].
4. Vaccination against pertussis (Whooping cough) for pregnant women – 2014. Information for healthcare professionals. *London: Public Health England*, 2014. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/338567/PHE_pertussis_in_pregnancy_information_for_HP_2014_doc_V3.pdf [consultado 29 abril 2015].
5. Raya BA, Bamberger E, Almog M, et al. Immunization of pregnant woman against pertussis: The effect of timing on antibody avidity. *Vaccine* 2015, en prensa.
6. Ireland Health Services. Vaccines and pregnancy, September 2013. Disponible en: <http://www.hse.ie/eng/health/immunisation/pubinfo/adult/pertussis/> [consultado 26 mayo 2015].
7. HSE National Immunisation Office. Tdap booster vaccine for Health Care Workers. Frequently Asked Questions for Health Professionals. Marzo 2015. Disponible en: <http://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/OtherVaccines/pertussis/faqhcw.pdf> [consultado 26 mayo 2015].
8. De Schutter S, Maertens K, Baerts L, De Meester I, Van Damme P, Leuridan E. Quantification of Vaccine-induced Antipertussis Toxin Secretory IgA Antibodies in Breast Milk: Comparison of Different Vaccination Strategies in Women. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(6): e149-52.
9. Ministry of Health, Welfare and Sport. National Institute for Public Health and the Environment. Concerns over whooping cough despite modifications to vaccination programme. 5 enero 2015. Disponible en: http://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Common_and_Present/Newsmessages/2015/Concerns_over_whooping_cough_despite_modifications_to_vaccination_programme [consultado 26 mayo 2015].
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine Schedule. Recommended immunisations for pertussis. Disponible en: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx> [consultado 29 mayo 2015].
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014 - vaccine-preventable diseases. Stockholm: ECDC; 2014. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/AER-2014-VPD-FINAL.pdf> [consultado 29 mayo 2015].
12. 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 Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62:131-5.
13. An Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI). Update on Pertussis Vaccination in Pregnancy. Febrero 2014. Disponible en: http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/acs-dcc/2014/pvip-vcpg_0214-eng.php [consultado 26 mayo 2015].

14. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. The Australian Immunisation Handbook. 10th ed. Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing; 2013. pp.135-141.
15. Ministry of Health. 2014. *Immunisation Handbook 2014*. Wellington. Disponible en: <http://www.health.govt.nz/publication/immunisation-handbook-2014> [consultado 26 mayo 2015].
16. World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper. *Weekly epidemiological record* 2010; 40, 85: 385-400. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2010/wer8540.pdf?ua=1> [consultado 29 abril 2015].
17. World Health Organization. Revised guidance on the choice of pertussis vaccines: July 2014. *Weekly epidemiological record* 2014; 30, 89: 337-344. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2013/wer8930.pdf?ua=1> [consultado 29 abril 2015].
18. World Health Organization. Meeting of Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2014. *Weekly epidemiological record* 2014; 89, 221-236. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2014/wer8921.pdf?ua=1> [consultado 29 abril 2015].
19. Sizaire V, Garrido-Esteba M, Masa-Calles J, et al. Increase of pertussis incidence in 2010 to 2012 after 12 years of low circulation in Spain. *Euro Surveill* 2014;19(32):pii=20875. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20875> [consultado 29 abril 2015].
20. Informe tos ferina Comunitat Valenciana. Vigilancia epidemiológica año 2014. Disponible en: http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/Tosferina_2014.pdf [consultado 22 mayo 2015].
21. Gupta S, Campbell H, Dolan GP, et al. Vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD010923. DOI: 10.1002/14651858.CD010923.
22. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis* 2015 Feb 1; 60(3):333-7. doi: 10.1093/cid/ciu821. Epub 2014 Oct 19.
23. Celko A, Burianová B, Maixnerová M, et al. Transplacental antibodies. Part I: Maternal antibodies against B. pertussis and B. parapertussis. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1984; 28(4):465-9.
24. Gonik B, Puder KS, Gonik N, et al. Seroprevalence of Bordetella pertussis antibodies in mothers and their newborn infants. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005 Jun; 13(2):59-61.
25. Leuridan E, Hens N, Peeters N, et al. Effect of a prepregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Jul; 30(7):608-10.
26. Shakib JH, Ralston S, Raissy HH, et al. Pertussis antibodies in postpartum women and their newborns. *J Perinatol* 2010; 30(2):93-7.
27. Healy CM, Munoz FM, Rench MA, et al. Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. *J Infect Dis* 2004; 190(2):335-40.
28. Heininger U, Riffelmann M, Bär G, et al. The protective role of maternally derived antibodies against Bordetella pertussis in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(6):695-8.
29. Healy CM, Rench MA, 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 doi: 10.1093/cid/cis923. Epub 2012 Oct 24.
30. Vilajeliu A, Goncá A, López M, et al; PERTU Working Group. Combined tetanus-diphtheria and pertussis vaccine during pregnancy: transfer of maternal pertussis antibodies to the newborn. *Vaccine* 2015 Feb 18;33(8):1056-62. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.12.062. Epub 2015 Jan 6.

31. van den Berg JP, Westerbeek EA, Berbers GA, et al. Transplacental transport of IgG antibodies specific for pertussis, diphtheria, tetanus, Haemophilus influenzae type b, and Neisseria meningitidis serogroup C is lower in preterm compared with term infants. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(9):801-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20803841> [consultado 29 abril 2015].
32. Muñoz M; Bond N H. Maccato M, et al. Safety and Immunogenicity of Tetanus Diphtheria and Acellular Pertussis (Tdap) Immunization During Pregnancy in Mothers and Infants A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014, 311(17):1760-1769.
33. Englund JA, Anderson EL, Reed GF, et al. The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics* 1995 Sep; 96(3 Pt 2):580-4.
34. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA* 2014, 312(18):1897-904. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1930817> [consultado 30 mayo 2015].
35. Morgan JL, Baggari SR, McIntire DD, et al. Pregnancy outcomes after antepartum tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccination. *Obstetrics and Gynecology* 2015, 125(6): 1433-1438.
36. Terranella A, Beeler Asay GB, Messonnier ML, et al. Pregnancy Dose Tdap and Postpartum Coocooning to Prevent Infant Pertussis: A Decision Analysis. *Pediatrics* 2013, 131:6 e1748-e1756; published ahead of print May 27, 2013, doi:10.1542/peds.2012-3144. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/131/6/e1748.full.pdf+html> [consultado 29 abril 2015].
37. Acuerdo marco para la selección de suministradores de vacunas de calendario y otras para determinados órganos de contratación de la Administración General del Estado, las ciudades de Ceuta y Melilla y varias Comunidades Autónomas. Disponible en: https://contrataciondelestado.es/wps/wcm/connect/990402b2-1b95-4956-85bd-bbc465c95487/DOC_FORM2015-042543.html?MOD=AJPERES&CACHE=NONE&CONTENTCACHE=NONE [consultado el 20 mayo 2015].
38. Problemas de suministro de vacunas con componente frente a tosferina. Nota informativa. AEMPS 2015. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/problemasSuministro/2015/NI_ICM-CONT_02-2015-vacunas-tosferina.htm [consultado el 20 mayo 2015].
39. Comunicación para profesionales sanitarios. Adaptación temporal del calendario común de vacunación del Sistema Nacional de Salud. Problema de suministro de vacunas con componente frente a tos ferina. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, Mayo 2015. Disponible en: http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Adaptacion_temporal_Calendario_Vacunacion.pdf [consultado el 14 mayo 2015].
40. 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. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011. Disponible en: http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf [consultado el 22 mayo 2015].
41. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. Madrid, 2013. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/protocolos.shtml> [consultado el 22 mayo 2015].



GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

www.msssi.gob.es