



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
INFLUENCIA DE LAS VACUNAS DEL
SARAMPIÓN Y TOSFERINA EN LA
INCIDENCIA DE DICHAS ENFERMEDADES**

Autor: Jéssica Sacristán Navarro

Tutor: Dña. Rosalía Díez Orejas

Convocatoria: Junio de 2018

RESUMEN

El virus del sarampión y la bacteria *Bordetella pertussis* son los agentes etiológicos causantes de dos enfermedades infecciosas de la infancia muy contagiosas como son: el sarampión y la tosferina. Ambos agentes comparten la característica de tener una elevada incidencia y causar un gran número de muertes a nivel mundial, afectando especialmente a la población infantil. La mejora de esta preocupante situación se ha basado en el estudio y conocimiento sobre los microorganismos, y en el desarrollo de vacunas capaces de generar una memoria inmunitaria que proporcione protección duradera tras su administración. Mediante la vacunación frente a ambas enfermedades se ha conseguido disminuir significativamente su morbilidad y mortalidad, encontrándonos en vías de poder eliminar el sarampión tanto por las características del virus como de la vacuna. En el caso de la tosferina, a pesar de la disminución en la incidencia de dicha enfermedad y de los millones de muertes que se evitan cada año, se ha puesto de manifiesto un cambio epidemiológico que se traduce en la necesidad de modificar los protocolos de administración de la vacuna.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El sarampión es una enfermedad infecciosa de la infancia, extremadamente contagiosa, autolimitada, de declaración obligatoria y potencialmente mortal. Su agente causal es un virus de la familia *Paramyxoviridae*, género *Morbillivirus*. Es un virus estrictamente humano, no se conocen reservorios animales o ambientales [1].

Como observamos en la figura 1, la estructura del virión consta de: genoma, el cual es una cadena simple de ARN de polaridad negativa no segmentado y está recubierto por una **nucleocápsida** helicoidal. La nucleocápsida está constituida fundamentalmente por la **Nucleoproteína (N)**, a la cual se asocian la **Fosfoproteína (P)** y la **Polimerasa (L)**. Estas tres proteínas están implicadas en la replicación y transcripción del ARN viral, además de actuar como factores de virulencia para suprimir la respuesta inmune innata del hospedador al interferir con la vía de señalización del interferón (IFN) de tipo I. La nucleocápsida está cubierta por una **envuelta lipídica** adquirida

de la célula que ha infectado, en ella se insertan dos glicoproteínas virales (antígenos superficiales del virus): la **Hemaglutinina (H)** que media en la adsorción celular y la **proteína de Fusión (F)**, que participa en la fusión celular, hemólisis y entrada viral a la

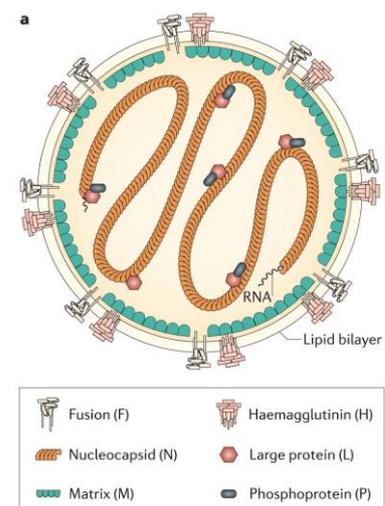


Figura 1. Principales antígenos del virus del sarampión⁶.

célula; siendo responsable de formar los sincitios característicos del sarampión. La **proteína de matriz (M)** forma una cubierta interna adyacente a la membrana viral [2,3,4,5].

El virus del sarampión se transmite por contacto directo con secreciones respiratorias o por gotitas aéreas infectadas, afectando el epitelio respiratorio del sujeto susceptible [1]. Se trata de un virus envuelto inestable en el medio ambiente, que sobrevive menos de dos horas en superficies u objetos, y es susceptible a una gran variedad de desinfectantes [5]. Debido a la facilidad con la que se transmite el agente infeccioso y a que sus primeros síntomas son poco específicos (fiebre, coriza, tos y conjuntivitis), lo cual hace que el sujeto desconozca que está infectado, el sarampión es una **enfermedad con un altísimo poder de contagio**. La población con mayor riesgo de infección son los niños menores de 5 años. Este riesgo aumenta en situaciones de malnutrición o inmunosupresión. Se trata de una **enfermedad de distribución mundial**. Antes de la aparición de la vacuna, el sarampión era endémico en todo el mundo y causaba epidemias de gran importancia cada 2-3 años, principalmente a finales de invierno, en primavera en regiones de clima templado y durante todo el año en regiones de clima tropical [1]. Se estima que el virus del sarampión causaba **130 millones de casos** y alrededor de **7 millones de muertes** globalmente cada año [7].

La infección se inicia tras la unión de la hemaglutinina a su receptor celular CD46, receptor que permite la entrada del virus en la célula, suprimiendo la producción de interleucina-12 (IL-12), y en consecuencia la producción de IFN- γ . Este mecanismo explica la inmunosupresión celular transitoria asociada a esta enfermedad, que hace posible una serie de infecciones oportunistas que causan una parte de las complicaciones del sarampión [1,8]. El virus del sarampión infecta las células epiteliales de las vías respiratorias altas, las células dendríticas, monocitos, macrófagos y linfocitos de los ganglios adyacentes empleando los receptores de superficie celular CD46 y CD150 o SLAM. El virus se replica en el tejido linfoide, y accede al torrente sanguíneo originando la **viremia primaria**. El virus viaja por la sangre asociado a monocitos circulantes y alcanza otros órganos linfoides donde se vuelve a replicar de forma masiva produciendo una **viremia secundaria**, que favorece la invasión de otros órganos diana como pulmones, riñones, hígado o aparato urinario [3,7]. Hasta este momento dura la fase prodrómica con síntomas inespecíficos de la enfermedad. El primer signo en aparecer son las manchas de Köplik (definidas como patognomónicas) en la mucosa bucal y paladar, que dan paso a la aparición del exantema máculo-papular generalizado [1,9]. Pueden aparecer complicaciones de distinta magnitud, que afectan especialmente a las vías respiratorias y al cerebro, van desde complicaciones leves como diarrea aguda y otitis media,

moderadas como neumonía y laringitis obstructiva, graves como encefalitis e infecciones de nervios periféricos (resultando en sordera o ceguera con alta frecuencia), a complicaciones muy graves como la panencefalitis esclerosante subaguda (1 caso cada cien mil), que resulta mortal. Estas complicaciones hacen del sarampión una **enfermedad potencialmente mortal** [1,3].

Nuestro Sistema Inmune (SI) en contacto con el virus del sarampión desencadena una **respuesta inmune** esencial para la eliminación del patógeno y establecimiento de una memoria inmunológica que impida la reinfección [10]. Esta respuesta también es la base patológica de los signos y síntomas que contribuyen a la morbilidad y mortalidad del sarampión. Cuando el organismo detecta la presencia de antígenos se pone en marcha la primera línea de defensa, la **inmunidad innata**. Reconoce estructuras altamente conservadas denominadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) mediante los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) asociados a las células del sistema inmune innato. Este reconocimiento temprano activa la producción de IFN de tipo I (α y β), que activa genes que inhiben la replicación viral. También se pone en marcha la producción y secreción de citoquinas pro-inflamatorias, las cuales reclutan células inmunes como las células dendríticas plasmocitoides, capaces de secretar más IFN de tipo I, y células NK (*natural killer*), capaces de inducir la apoptosis de las células infectadas. Estos mecanismos efectores del sistema inmune innato intentan contener la infección viral rápidamente. Pero esta respuesta está limitada por los factores de virulencia anteriormente mencionados, los cuales interfieren con la vía de señalización del IFN tipo I, facilitando la replicación del virus y bloqueando la respuesta inmune innata del hospedador. Por ello, se requiere una defensa más eficiente y específica, la **inmunidad adaptativa** [8]. Para que se inicie esta respuesta es necesario que se activen los linfocitos T vírgenes tras la presentación de antígenos por las células presentadoras de antígenos (APC) a las células T. El reconocimiento de los antígenos por los linfocitos T se realiza en los órganos linfoides secundarios (normalmente en los ganglios linfáticos), donde acuden las células T vírgenes y se transforman en células efectoras [11]. Se inicia una **inmunidad celular**: los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos reconocen y eliminan células infectadas. La respuesta mediada por estos linfocitos desempeña un papel esencial en la eliminación del virus. Por ello, sujetos que cursan con la respuesta T comprometida sufren un cuadro clínico más grave. Al mismo tiempo aparece la **inmunidad humoral**, caracterizada por la presencia de anticuerpos de tipo IgM e IgG. Los anticuerpos neutralizantes previenen la infección de las células diana y promueven la eliminación de las partículas virales [8]. No

obstante, la formación de sincitios (producida por la intensa replicación del virus y la fusión celular) causa que el virus pueda pasar directamente de una célula a otra evadiendo la respuesta celular y humoral. El virus consigue disminuir la respuesta inmunitaria al infectar las células del sistema inmune y favorece la síntesis de citoquinas con un perfil Th1/Th2 [2].

El sarampión es una **enfermedad autolimitada**, ya que la respuesta inmune consigue eliminar el patógeno. La resolución de la infección natural implica que se ha generado una **memoria inmunológica** (poblaciones de linfocitos T y B de memoria, y de anticuerpos específicos frente al antígeno microbiano), puesto que ante un nuevo contacto con el antígeno se produce una respuesta inmune secundaria rápida y eficaz. La base de esta memoria inmunológica se encuentra en los linfocitos, que tras el primer contacto con el antígeno, algunos de ellos se transforman en células de memoria T o B, que están circulando continuamente por la sangre y los órganos linfoides secundarios [8,10,12].

La tosferina es una enfermedad respiratoria infecciosa de la infancia, muy contagiosa, autolimitada, de declaración obligatoria y que puede ser mortal. Su agente causal es una Beta-Proteobacteria, *Bordetella pertussis*, perteneciente a la familia *Alcaligenaceae*. Es un patógeno estrictamente humano, no se conocen reservorios animales o ambientales. Se trata de un pequeño coco-bacilo Gram-negativo (y como tal caracterizado por una fina pared de peptidoglicano y lipopolisacárido (LPS) en la membrana externa), capsulado, aerobio estricto y nutricionalmente exigente [13].

Como observamos en la figura 2, la estructura de *Bordetella pertussis* posee una gran variedad de factores de virulencia cuya expresión puede variar según el momento de la enfermedad debido a un proceso transcripcional altamente regulado [14]. Consta de una proteína fibrilar muy inmunogénica llamada **hemaglutinina filamentosa (FHA)**, que media los mecanismos de adhesión a las células epiteliales. También interviene una proteína de superficie llamada **pertactina (PRN)**, **fimbrias** (dianas antigénicas para anticuerpos y células T), **lipopolisacárido (LPS)**, endotoxina

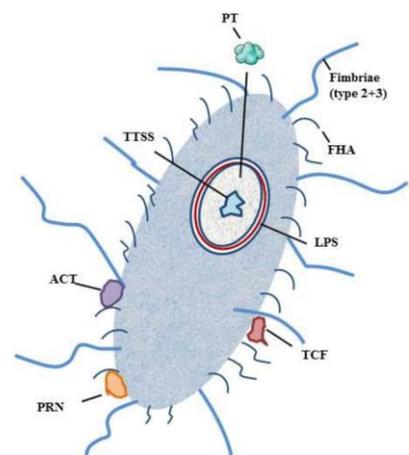


Figura 2. *B.pertussis* y sus factores de virulencia²¹

que aumenta la producción de citoquinas pro-inflamatorias y la **toxina pertussis (PT)**, con actividad de ribosilación del ADP. Finalmente, también secreta la **toxina adenilato ciclasa invasiva (ACT)**, cuya función es producir AMPc a partir de ATP [13].

Bordetella pertussis se transmite por contacto directo con secreciones respiratorias contaminadas. La transmisión por fómites es escasa ya que sobrevive muy poco tiempo en el medio ambiente [14]. Se trata de una **enfermedad de distribución mundial**. Antes de la aparición de la vacuna, la tosferina era endémica en todo el mundo y causaba epidemias cada 2-5 años, con mayor incidencia en primavera. Se calcula que *B. pertussis* causaba entre **20-40 millones de casos** al año y se estiman **200.000-400.000 defunciones** globalmente cada año por esta bacteria, mayormente en niños menores de seis meses por tener más factores de riesgo (enfermedades concomitantes y primovacunación incompleta) [15].

La infección se inicia con la adhesión a las células epiteliales ciliadas y no ciliadas del tracto respiratorio superior, adhiriéndose preferentemente a la superficie epitelial ciliada de tráquea y bronquios, donde se multiplica con rapidez. Esta unión está mediada fundamentalmente por la hemaglutinina. *Bordetella pertussis* produce otras toxinas llamadas **toxina dermonecrótica (DNT)** y **citotoxina traqueal (TCT)**, que irritan las células superficiales produciendo linfocitosis y el cuadro característico de tos prolongada. La citotoxina traqueal también produce ciliostasis, lo que altera la defensa mucociliar. Aparece un proceso inflamatorio en la mucosa del tracto respiratorio con congestión e infiltración polimorfonuclear en la pared bronquial, donde puede desarrollarse necrosis [13,14,16]. La colonización y destrucción del epitelio respiratorio por las toxinas bacterianas ocasiona una serie de manifestaciones clínicas hasta que el sistema inmune logra controlar la infección. La tosferina puede presentarse de forma asintomática, común en infecciones por contacto dentro de grupos familiares. Se presenta como una enfermedad respiratoria leve cuyos síntomas son: catarro, lagrimeo, estornudos, irritación de garganta o tos de corta duración. La tosferina sintomática presenta tres fases clínicas: la primera fase o catarral es la más contagiosa y es difícil diferenciarla de un catarro común, ya que solo presenta lagrimeo y tos suave. Pero esta tos va empeorando en intensidad y aparece la segunda fase o fase paroxística, donde se producen accesos repetidos de tos sin inspiración intermedia que pueden ser seguidos por un estridor respiratorio de tono alto (paroxismos). Se llega a una fase de convalecencia en la cual las manifestaciones van disminuyendo y la recuperación puede ser completa. Es común que aparezcan complicaciones como neumonía, otitis media, convulsiones y encefalopatías. Estas complicaciones junto con la linfocitosis aguda, explica la mortalidad asociada a neonatos, donde la infección es más severa [17,18,19,20].

Nuestro Sistema Inmune (SI) en contacto con la bacteria desencadena una **respuesta inmune** esencial para la eliminación del patógeno y establecimiento de una memoria inmunológica

que impida la reinfección [10]. Cuando el organismo detecta la presencia de antígenos se pone en marcha la primera línea de defensa, la **inmunidad innata**, que reconoce estructuras altamente conservadas denominadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) mediante los receptores PRR. Cuando *Bordetella pertussis* coloniza la mucosa del tracto respiratorio, se desencadena una respuesta local de citoquinas pro-inflamatorias que conlleva al reclutamiento de células del sistema inmune al sitio de infección. Los macrófagos alveolares y las células dendríticas son las primeras células del sistema inmune en acudir al foco infeccioso. La actividad central de ambas células consiste en englobar al patógeno en el interior de una vesícula llamada fagosoma, la cual se fusiona con lisosomas formando un fagolisosoma para degradar la bacteria fagocitada, empleando para ello especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS y NOS). Sin embargo, esta respuesta inflamatoria local está limitada por los factores de virulencia anteriormente mencionados, con lo que se retrasa la eliminación del patógeno. La toxina pertussis y la citotoxina traqueal inhiben el tráfico de células inmunes al tracto respiratorio. La toxina adenilato ciclasa y la hemaglutinina inducen la secreción de citoquinas anti-inflamatorias, como IL-10, que limitan la respuesta local. Además, la toxina adenilato ciclasa puede ingresar en neutrófilos y provocar la intoxicación de la célula mediante la elevada producción de AMPc, comprometiendo su capacidad fagocítica, lo que favorece la persistencia bacteriana. Así, *B. pertussis* consigue evadir su lisis y evitar la acción bactericida de las células del sistema inmune. La bacteria es capaz de permanecer viable e incluso replicar en el interior de los macrófagos, comportándose como un **patógeno intracelular facultativo**, lo cual supone grandes ventajas para la bacteria además de protegerla contra diversos mecanismos del sistema inmune [8,14]. Por ello, se requiere una segunda defensa más específica y eficiente, la **inmunidad adaptativa**. Para que se inicie esta respuesta es necesario que se activen los linfocitos T vírgenes tras la presentación de antígenos bacterianos por células presentadoras de antígenos (APC) a las células T [16]. El reconocimiento de los antígenos por los linfocitos T se realiza en los órganos linfoides secundarios (normalmente en los ganglios linfáticos), donde acuden las células T vírgenes y se transforman en células efectoras [11]. Este reconocimiento de antígenos de *B. pertussis* por las APC resulta en la inducción de un perfil de citoquinas de tipo Th1/Th17. Sin embargo, mediante distintos factores de virulencia, la bacteria es capaz de estimular la producción de IL-10, que inhibe la secreción de IFN- γ , reduciendo así la eficiencia de la **respuesta celular** [21]. También tiene un papel fundamental en la eliminación de este patógeno la **inmunidad humoral**, caracterizada por la presencia de anticuerpos de tipo IgG e IgA (este último se encuentra en el aparato respiratorio y secreciones nasofaríngeas). Los anticuerpos contra

determinados antígenos de *B. pertussis* cumplen tres funciones: prevenir la adhesión a células epiteliales del tracto respiratorio (bloqueo de adhesinas), neutralizar toxinas bacterianas y promover la fagocitosis mediada por anticuerpos. Por tanto, la respuesta adaptativa intenta favorecer la opsonización por anticuerpos para conseguir la fagocitosis y el aumento del potencial microbicida de los macrófagos mediante la producción de ROS y NOS [8,14].

La tosferina es una **enfermedad autolimitada**, ya que la respuesta inmune consigue eliminar el patógeno. La resolución de la infección natural implica que se ha generado una **memoria inmunológica** (poblaciones de linfocitos de memoria T y B, y de anticuerpos específicos frente al antígeno), puesto que ante un nuevo contacto con el antígeno se produce una respuesta inmune secundaria rápida y eficaz. La base de esta memoria inmunológica se encuentra en los linfocitos, que tras el primer contacto con el antígeno, algunos de ellos se transforman en células de memoria T o B, que están circulando continuamente por la sangre y los órganos linfoides secundarios [8,10,11].

OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es comparar los tipos de vacunas que han sido aplicadas a lo largo de la historia para la prevención del sarampión y tosferina, dejando constancia de su efectividad en la disminución de la incidencia de ambas enfermedades. En concreto, los objetivos de este trabajo son:

- Estudiar el diseño y la obtención de las vacunas frente al sarampión y la tosferina y su posterior modificación para mejorarlas
- Análisis de la evolución de ambas vacunas y de sus pautas de administración desde su introducción en el calendario de vacunación español hasta la actualidad
- Contextualizar la importancia de la prevención mediante la vacunación de ambas enfermedades infecciosas y su repercusión en la morbi/mortalidad mundial y española desde su aplicación
- Análisis de la situación epidemiológica actual del sarampión y la tosferina

METODOLOGÍA

El trabajo se basa en una revisión bibliográfica de diversas bases de datos como World Health Organization (WHO), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Asociación Española de Pediatría (AEP), Comité Asesor de Vacunas (CAV) y el Instituto de Salud Carlos

III. Además se han consultado diferentes libros de inmunología y diversos artículos on-line procedentes de PubMed y Google académico.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se entiende por **vacuna** cualquier preparación de agentes (bacterias, virus, toxinas) desprovistos de patogenicidad pero que conservan su inmunogenicidad, destinada a generar una inmunidad contra una enfermedad infecciosa estimulando la respuesta inmune protectora. El objetivo de las vacunas es mimetizar al antígeno y así generar en el cuerpo células de memoria preparadas para actuar de manera eficaz frente a ese agente infeccioso, evitando sufrir la enfermedad.

Con la vacunación se consigue una inmunidad individual, pero si se aplica de forma sistemática se consigue una **inmunidad colectiva o de grupo**, es decir, la protección de una determinada población ante una infección debido a la existencia de un elevado porcentaje de **cobertura vacunal**. El objetivo de la vacunación es conseguir una cobertura vacunal elevada para adquirir inmunidad de grupo y dificultar la transmisión del agente infeccioso [22,23].

Sarampión

Estudio del diseño y la obtención de la vacuna frente al sarampión y su posterior modificación para mejorarla

El elevado número de personas infectadas y sus fatales consecuencias, especialmente en niños menores de 5 años, impulsaron el desarrollo de la primera vacuna contra el sarampión en 1963, la **vacuna inactivada**, gracias al aislamiento del virus del sarampión en cultivos tisulares llevado a cabo en 1954 por Enders y Peebles. Se trata de una vacuna de microorganismos inactivados químicamente por formol absorbido en un compuesto de aluminio [3]. Una de sus desventajas es que es poco inmunogénica, pero su principal desventaja es que puede producir un sarampión atípico mucho más severo (fiebre alta y neumonía atípica grave) que el sarampión normal en niños vacunados expuestos al virus salvaje [9]. El formaldehído utilizado para la inactivación del virus altera la proteína F, con lo que no se inducen anticuerpos protectores frente a esta proteína. Como consecuencia de todos estos problemas, la vacuna inactivada fue retirada del mercado poco después de su comercialización en 1963.

Estos problemas impulsaron el desarrollo de una nueva vacuna contra el sarampión, la **vacuna atenuada**. Se obtuvo a partir de la cepa Edmonston en 1969, denominación que

corresponde al apellido del niño del que se aisló. La cepa se atenuó mediante pases repetidos en células de riñón, en células amnióticas y en células de embrión de pollo, dando lugar a las cepas Edmonston A y Edmonston B. La principal ventaja de estas cepas es que producen una respuesta inmunitaria eficaz (alta inmunogenicidad). Pero su principal desventaja es la aparición de reacciones febriles y exantema en los individuos vacunados, por lo que con la vacuna se empezó a administrar una pequeña dosis de inmunoglobulina que disminuía la frecuencia de dichas reacciones. Estas dosis de inmunoglobulina producían un nivel medio de anticuerpos algo inferior al obtenido con las vacunas atenuadas administradas sin ellas, por lo que se suprimió la administración sistemática de inmunoglobulinas, utilizándolas solo como profilaxis post-exposición (en los primeros 6 días de la exposición). A mediados de los años 60, se obtuvieron otras cepas atenuadas derivadas de la cepa Edmonston, sometiendo esta última cepa a diversos números de pases por medio de cultivos celulares. Algunas cepas vacunales bien conocidas derivadas de la cepa Edmonston original son: la cepa Schwarz, la Edmonston-Zagreb y la Moraten. Estas cepas están siendo utilizadas en todo el mundo, siendo menos reactógenas y más adecuadas para su uso en campañas de vacunación [3,7,12].

Los dos tipos de vacunas, con virus vivos atenuados y con virus inactivados, inducen una respuesta inmunitaria similar a la respuesta natural ante la enfermedad infecciosa (Th1/Th2).

En la actualidad, la vacuna atenuada contra el sarampión se administra junto con las vacunas de la rubeola y la parotiditis en una única vacuna combinada conocida como Triple Vírica (SRP). La política y las estrategias de vacunación contra el sarampión varían de un país a otro. En 1974, cuando se introdujo la vacuna en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI), se recomendaba administrar solo una dosis de la vacuna SRP. Como el fracaso de la vacunación primaria se presenta hasta en el 10-15% de los niños vacunados a los 9 meses de edad, esta estrategia fue insuficiente para evitar los brotes epidémicos de la enfermedad. Por ello surge una nueva estrategia de aplicación que ofrece dos dosis de la vacuna SRP. Las estrategias de aplicación de la primera y la segunda dosis de la vacuna SRP varían entre los distintos países y regiones [3,12].

Evolución de la vacuna del sarampión y sus pautas de administración desde su introducción en el calendario de vacunación español hasta la actualidad

La necesidad de una profilaxis vacunal frente al sarampión junto con las ventajas e inconvenientes observadas conforme se iban aplicando las vacunas, hace necesaria una revisión del calendario para adaptarse a las nuevas necesidades epidemiológicas [3].

En España, la implantación del primer calendario ocurrió en 1975, pero no fue hasta 1978 cuando se **incluye en el calendario de vacunación infantil** la vacuna frente al sarampión de forma monocomponente, administrándose una dosis a los 9 meses de edad, como figura en la Tabla 1. En 1981 se introduce la vacuna combinada triple vírica sarampión-rubéola-parotiditis (SRP) que se administra a los 15 meses de edad [24]. En 1988 se inicia la administración de una segunda dosis de la vacuna SRP a todos los niños a los 11 años de edad.

En 1995, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó un nuevo calendario de vacunaciones que contemplaba la administración de la segunda dosis de la vacuna SRP a edades entre los 11 y 13 años. En 1999, después de analizar los resultados obtenidos en la Encuesta Seroepidemiológica Nacional, se observa que en el grupo de 6 a 9 años de edad en aquel momento superaban el nivel de susceptibles del 5% recomendado por la OMS, y por ello se acuerda adelantar la edad de administración de la segunda dosis a los 3-6 años [25]. Actualmente, la primera dosis de la vacuna SRP se administra a los 12-15 meses y la segunda a los 2-4 años de edad, preferentemente a los 2 años de edad. Esta segunda dosis podría administrarse en forma de tetravírica (sarampión-rubeola-parotiditis-varicela) [26].

Tabla 1. Modificaciones en pauta vacunación sarampión

AÑO	PAUTA VACUNACIÓN
1978	9m ¹ (vacuna monocomponente)
1981	15m (vacuna SRP)
1988	15m, 11a ² (vacuna SRP)
1995	6-15m, 11-13a (vacuna SRP)
2000	6-15m, 3-6a (vacuna SRP)
2016	12m, 3-4a (vacuna SRP)

¹m, meses ²a, años

Importancia de la vacunación contra el sarampión y su repercusión en la morbi/mortalidad mundial y española desde su aplicación

Como se refleja en la figura 3, en el año 1980, justo antes de la generalización de la vacuna, el sarampión afectaba prácticamente a la totalidad de la población mundial en algún momento de su vida. En este año se notificaron 4.2 millones de casos en 148 países. En los siguientes años se produce una disminución en la incidencia de la enfermedad debido al uso generalizado de la

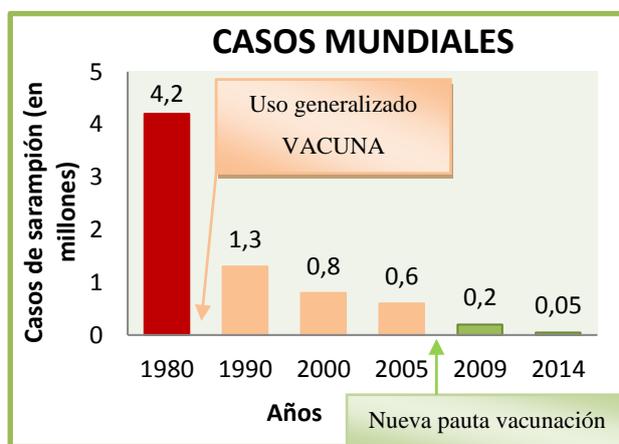


Figura 3. Gráfico número de casos sarampión mundiales

vacuna mediante campañas de vacunación realizadas a nivel mundial: en 1990, 1.3 millones

de casos en 169 países; en 2000, 0.8 millones de casos en 169 países; en 2005, 0.6 millones de casos en 182 países; en 2009, 0.2 millones de casos en 185 países, y en 2014 nos encontramos con 0.05 millones de casos [27].

La mortalidad por sarampión a nivel mundial ha descendido un 84%, pasando de 733.000 defunciones en el año 2000 a 89.780 muertes en el 2016. En ese mismo año 2016, un 85% de la población infantil mundial recibió como mínimo una dosis de la vacuna contra el sarampión antes del año de vida, lo cual es un 13% más que en el año 2000. La vacuna contra el sarampión está considerada **una de las mejores inversiones en salud pública** al haber evitado unas 20,4 millones de muertes entre 2000-2016 [28].

Datos de la OMS reflejan un **repunte del número de casos en la Unión Europea**, pasando de 5.273 casos en 2016 a 14.451 casos de sarampión en 2017 debido a la disminución de la vacunación (el 87% de los casos fueron en no vacunados). Los países con mayor número de casos han sido Rumanía e Italia seguidos por Grecia y Alemania. De estos países, sólo en Rumanía y Grecia es “obligatoria” la vacuna contra el sarampión. Fuera del contexto europeo, en 2017 se desarrollaron ondas epidémicas en distintas regiones de la OMS, destacando Tailandia, República Democrática del Congo y Nigeria. [26]

Como se observa en la figura 4, en España pasamos de 145.328 casos en 1980 a 21.650 casos en 1990 gracias a la aplicación de la vacuna atenuada. La tendencia descendente de la incidencia de la enfermedad tras la consolidación de la vacunación, se vio interrumpida a partir de 2010 por la irrupción de brotes de la enfermedad. En el año 2017 se hace aparente el fenómeno de **resurgimiento de casos**, registrándose 160 casos (la mayoría importados de otros países), cuatro veces más que en 2016 [26,29]

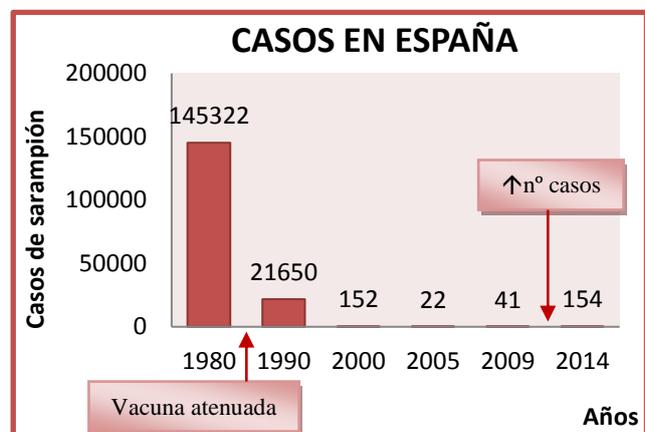


Figura 4. Gráfico número de casos sarampión en España

Según datos del registro de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística (INE), en la etapa prevacunal **las muertes por sarampión en España** eran elevadas, registrándose entre 5.000-10.000 muertes entre 1902 y 1922. No es hasta 1972 cuando el número de muertes desciende por debajo de 100. España cuenta con **altas coberturas de vacunación**: en 2016 la cobertura con la primera dosis de la vacuna fue del 96.7% y con la segunda dosis del 94.7% [26]

Análisis de la situación epidemiológica actual del sarampión evaluando los motivos que hacen que esté en vías de ser eliminado

A nivel mundial la aplicación de la vacuna contra el sarampión redujo considerablemente la incidencia de esta enfermedad, pero los últimos datos de la OMS reflejan un **repunte en el número de casos**, como hemos mencionado anteriormente.

El progresivo aumento de la cobertura vacunal ha provocado un **cambio en el perfil epidemiológico** de la enfermedad. Antes de la introducción de la vacuna, la mayor parte de casos se presentaban en niños, por lo que a partir de los 20-25 años la población susceptible era nula. Pero actualmente, los programas de vacunación infantil con dos dosis de la vacuna SRP, además de disminuir progresivamente la incidencia anual de la enfermedad, han desplazado la mayoría de los casos a la edad adulta. Este grupo de adultos jóvenes no se beneficiaron de los programas de vacunación en sus inicios cuando las coberturas no eran muy altas, y tampoco han estado en contacto con el virus salvaje, por lo que pueden actuar como transmisores de la enfermedad infecciosa entre distintos países. También desaparece el comportamiento epidémico binual y la estacionalidad característica de la era pre-vacunal.

El primer objetivo de la vacunación contra el sarampión es controlar la incidencia de la enfermedad y sus complicaciones. Mientras el virus sigue circulando, los individuos en los que la vacuna no ha sido eficaz y los no vacunados continúan con el riesgo de padecer la enfermedad, sus complicaciones y graves secuelas de por vida. Por ello, el objetivo final de los programas de vacunación es suprimir la circulación del virus. Cuando esto se consigue en territorios bien delimitados se habla de **eliminación**, y cuando se consigue suprimir la circulación a nivel mundial se habla de **erradicación**. En territorios con sarampión eliminado se pueden producir importaciones de cepas y se puede restablecer la circulación del virus, mientras que la erradicación supone que se elimina esta posibilidad.

El sarampión es una **enfermedad candidata a la eliminación** ya que su reservorio es exclusivamente humano, se dispone de una vacuna eficaz y barata que aporta inmunidad duradera, el virus apenas sobrevive en el ambiente y existen técnicas diagnósticas suficientes para detectar la infección. Por tanto se puede romper la cadena epidemiológica y cesar la transmisión endémica. Pero el mayor obstáculo para alcanzar esta eliminación es la alta cobertura vacunal necesaria (>95%) para conseguir la inmunidad de grupo [3].

En España, el hecho de tener una cobertura de vacunación mayor del 95% con las dos dosis, una incidencia menor a un caso por millón, un origen de los casos relacionados con la importación, brotes de pequeño tamaño y variabilidad de genotipos y haplotipos, son

indicadores del progreso hacia la eliminación. Se ha aprobado el “Plan estratégico para la eliminación del sarampión y la rubeola en España 2017-2022” que incluye mejorar registros de vacunación y coberturas, captar población susceptible y un estudio de seroprevalencia. Además de fortalecer la vigilancia y mejorar los indicadores de calidad [30].

Tosferina

Estudio del diseño y la obtención de la vacuna frente a la tosferina y su posterior modificación para mejorarla

El elevado número de casos de tosferina al año y su severidad en niños menores de 6 meses impulsaron el desarrollo de la primera vacuna contra la tosferina en 1940, la **vacuna celular (Pw)**, formada por células enteras de *Bordetella pertussis* en fase virulenta inactivadas por calor, formaldehído u otros procedimientos químicos. Para su elaboración se cultiva *B. pertussis* en fermentadores de gran tamaño hasta alcanzar una concentración crítica en la cual están presentes proteínas de adherencia a los epitelios (fimbrias) y otros factores de virulencia [31]. Tienen como adyuvante sales de aluminio, lo cual resulta en una mayor inmunogenicidad y menor reactividad [32]. Esta vacuna presenta numerosas ventajas: proporciona una **protección de mayor duración** que las vacunas de antígenos purificados, elimina la bacteria con mayor prontitud e induce una respuesta inmune celular que se asemeja a la infección natural (Th1) [31]. Una de sus desventajas es que no evita la colonización nasofaríngea, pero la principal son sus efectos adversos, que van desde reacciones leves como dolor y eritema en el sitio de inoculación, reacciones moderadas como llanto persistente y fiebre, a reacciones graves como encefalopatía aguda con daño cerebral (1 de cada 310.000 vacunados). El principal desencadenante de estas reacciones adversas es el lipopolisacárido (LPS) presente en las bacterias Gram-negativas, que actúa como endotoxina. Estas reacciones fueron motivo de desconfianza hacia la vacuna celular e incluso se retiró de sus programas de vacunación en países como Inglaterra, Gales y Japón, produciéndose una epidemia entre 1977 y 1979 que finalizó con 40 muertes en Gales y 113 en Japón, elevándose el número de casos en este país a 13.000. Con este hecho se evidencia la eficacia de la vacuna celular frente a *Bordetella pertussis* a pesar de sus reacciones adversas [14,32]. Desde su creación se combinó con toxoides tetánico y diftérico (**DTPw**), pero en la actualidad además se combina con hepatitis B (VHB) y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) [33].

Estos hechos impulsaron el desarrollo de una nueva vacuna que no presentara dichas reacciones adversas y fuera aceptada por la población; para ello era necesario eliminar la pared celular (LPS) de la composición vacunal. Se obtuvo la **vacuna acelular (Pa)** mediante

una selección de antígenos purificados relacionados con la virulencia, que son los que mejor estimulan la respuesta inmune protectora. La primera vacuna acelular con antígenos de *Bordetella pertussis* co-purificados se desarrolló en la década de 1970, fundamentalmente con toxoide pertussis (PT) y hemaglutinina filamentosa (FHA). Posteriormente se fueron desarrollando diversas vacunas que difieren en el número de antígenos que incluyen, distinguiendo entre monovalentes que solo incluyen PT detoxificada; bivalentes con PT y FHA; trivalentes con PT, FHA y PRN; y las pentavalentes con PT, FHA, PRN, FIM2 y FIM3. Se ha demostrado que las vacunas con tres o más componentes son más eficaces contra los casos clásicos de tosferina que las vacunas monovalentes con PT o divalentes (PT + FHA).

La principal ventaja de la vacuna acelular es que consigue descartar el LPS de la composición vacunal y disminuir la probabilidad de producirse reacciones adversas al estar compuestas por los antígenos necesarios para estimular la inmunidad, pudiendo cursar sólo con inflamación en la zona de inyección. Así, mejoró su aceptación en la población; hecho que se refleja en que muchos países desarrollados sustituyeron la vacuna celular por la vacuna acelular, siendo Japón el primer país en usar esta vacuna desde 1981. La principal desventaja es que estas vacunas **protegen durante un tiempo menor** que las vacunas celulares y estimulan el sistema inmune de forma diferente a lo observado en la infección natural, lo cual se correlaciona con una menor capacidad de eliminar el estado de portación nasofaríngea de *Bordetella pertussis* [14]. La inmunización con la **vacuna celular** induce una respuesta de células T CD4⁺ y CD17⁺. El desarrollo de la **respuesta Th1 y Th17** conlleva una mayor eficacia para erradicar la colonización del epitelio respiratorio por *B. pertussis*. Por el contrario, la **vacuna acelular** estimula una respuesta inmune celular predominante de tipo **Th2**, y por tanto diferente a la respuesta inmune desarrollada en la infección natural. Otro inconveniente de la vacuna acelular es su elevado coste de producción en comparación con la vacuna celular. Hoy en día es difícil implantar la vacunación con la vacuna acelular, y las vacunas celulares siguen siendo las más ampliamente utilizadas en el mundo, especialmente fuera de Europa y Estados Unidos. Generalmente la vacuna acelular se administra en combinación con el toxoide tetánico y diftérico (**DTPa**), pero también se pueden incluir otras vacunas administradas rutinariamente durante la infancia como polio inactivada (VPI), *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y hepatitis B inactivada (HB). Se aplican tres dosis de primovacunación con una separación de uno o dos meses de intervalo y una o dos dosis de refuerzo [21,31,33,34]

Evolución de la vacuna de la tosferina y sus pautas de administración desde su introducción en el calendario de vacunación español hasta la actualidad

En los años 60 se comercializó en España la vacuna celular (Pw) frente a la tosferina, combinada con los toxoides diftérico y tetánico (DTPw). En 1975 se incluyó en el **primer calendario de vacunación infantil**, y desde entonces se han ido sucediendo muchas modificaciones en las pautas de vacunación con el objetivo de disminuir la incidencia de la enfermedad [35].

Como figura en la Tabla 2, entre 1975 y 1980 se administraron 3 dosis de la **vacuna DTPw** a los 3, 5 y 7 meses. En 1996 se incluyó una **cuarta dosis** en el calendario vacunal a los 15-18 meses de edad; además de aceptarse las primeras dosis a los 2, 4 y 6 meses. En el año 2001 se incluye una **quinta dosis** de la vacuna a los 4-6 años, pudiendo utilizarse la vacuna con el componente de la tos ferina o sin él (DTPw o Td). En el año 2005 se hace una nueva modificación donde se incorpora el **componente acelular** de la tos ferina en todas las dosis que se administran: 4 dosis de DTPa a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad y una quinta dosis con DTPa o Td a los 4-6 años. Por último, la dosis de difteria, tétanos y tosferina de los 4-6 años se fija solo a los 6 años con DTPa de baja carga antigénica [36,37].

Tabla 2. Modificaciones en pauta vacunación tosferina

AÑO	PAUTA VACUNACIÓN	
	Primovacunación	Dosis de recuerdo
1975-1980	3m ¹ , 5m y 7m DTPw	
1996	2m, 4m, 6m DTPw	15-18m DTPw
2001	2m, 4m, 6m DTPw	15-18m DTPw, 4-6a ² DTPw/Td
2005	2m, 4m, 6m DTPa	18m DTPa, 4-6a DTPa/Td
2016	2m, 4m, 6m DTPa	18m DTPa y 6a dTpa

¹m, meses ²a, años

Importancia de la vacunación contra la tosferina y su repercusión en la morbi/mortalidad mundial y española desde su aplicación

Como se refleja en la figura 5, en el año 1980, justo antes de la generalización de la vacuna (en 1974 se introdujo la vacuna celular contra *Bordetella pertussis* en el Programa Ampliado de Inmunización), se notificaron 1.98 millones de casos en 151 países. En los siguientes años se produce una disminución en la incidencia de tosferina

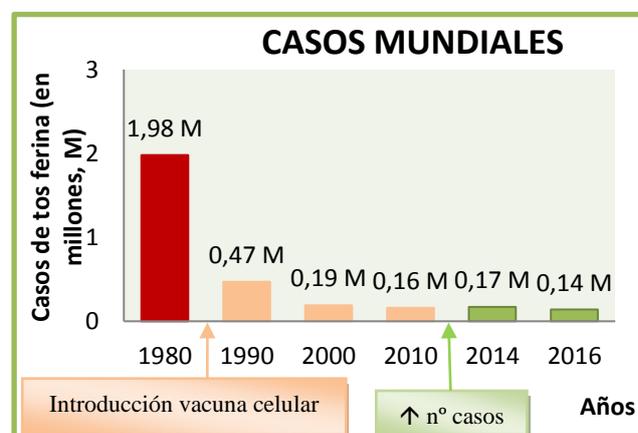


Figura 5. Gráfico número de casos tosferina mundiales

debido al uso generalizado de la vacuna a nivel mundial: en 1990, 0.47 millones de casos en 164 países; en 2000, 0.19 millones de casos en 159 países; en 2010, 0.16 millones de casos en 103 países. Pero en los años posteriores se observa un aumento en el número de casos: en 2014, 0.17 millones de casos en 85 países y en 2016 se produce un ligero descenso con 0.14 millones de casos en 80 países, probablemente a consecuencia de las nuevas pautas de vacunación aplicadas [27].

Como se observa en la figura 6, en España pasamos de 50.463 casos en 1980 a 10.075 casos en 1990 gracias a la aplicación de la vacuna celular. En los años siguientes se observa una disminución progresiva de la incidencia que coincide con la aplicación de la cuarta dosis de la vacuna celular, es una dosis de refuerzo que ayuda a

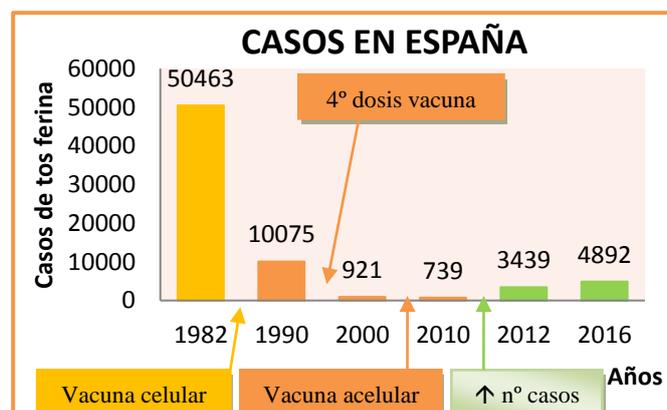


Figura 6. Gráfico número de casos tosferina en España

conseguir una adecuada protección en todos los grupos de edad. En el año 2005, la vacuna acelular sustituye a la vacuna celular, por ser esta última mucho más reactógena. En el año 2010 empiezan a aumentar las notificaciones de casos pasando a 4.892 casos en 2016. Por tanto, en España se produce el mismo fenómeno de **resurgimiento de casos** [29].

Según datos del registro de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística (INE), en la etapa prevacunada las **muerres por tosferina en España** superaban los 30 casos al año. En los años siguientes a la introducción de la vacuna, la mortalidad por tosferina disminuyó significativamente, no registrándose ningún fallecido por dicha enfermedad entre 1985 y 1997 [38]. Pero entre 2010 y 2015, los Servicios de Vigilancia Epidemiológica (SV) recogieron 28 muertes por tosferina, todos en menores de 3 meses. En España **la cobertura vacunal aumentó progresivamente** y desde 1998 se alcanza y mantiene por encima del 95% [35].

Análisis de la situación epidemiológica actual de la tosferina

La tosferina es una enfermedad endémica con brotes epidémicos. A nivel mundial la aplicación de las vacunas redujo considerablemente la incidencia de esta enfermedad, pero los últimos datos de la OMS reflejan un **repunte en el número de casos**, como hemos mencionado anteriormente.

En España, desde 1998 hasta 2016 sucedieron 5 periodos epidémicos: 1998-2001, 2002-2005, 2006-2009, 2010-2013, 2014-2017. Hasta el año 2010 la incidencia de tos ferina había sido

inferior a 2 por 100.000 habitantes. A partir de este año empezó a aumentar la notificación de casos de tosferina registrando su pico máximo en 2012 con 7,45 casos por 100.000 habitantes. La **tasa de hospitalización** por tosferina, como indicador de gravedad de la enfermedad presenta las mismas ondas epidémicas que la incidencia, afectando principalmente a los niños menores de 3 meses de vida [36]. Estos datos apoyan la **re-emergencia de la tosferina** con un aumento progresivo de la incidencia, hospitalización y mortalidad [38]. Esto puede ser debido a que *Bordetella pertussis* ha evolucionado cambiando su composición antigénica y haciendo las vacunas actuales menos protectoras, lo que contribuye a que sea difícil de eliminar. Esta variación fenotípica habitualmente se traduce en una ausencia de pertactina (PRN) o cambio en la composición de sus fimbrias, e incluso deficientes en hemaglutinina, haciéndolas más invasivas. También se debe a que la introducción de la vacuna acelular ha disminuido el tiempo de protección alcanzado, y a las mejoras en diagnóstico (introducción de la reacción de polimerasa en cadena) [31].

Lo más preocupante debido a su gravedad es el **aumento de la enfermedad en los lactantes**, ya que hasta los dos meses de edad no se les puede vacunar. Hemos pasado de una incidencia de 188 por 100.000 habitantes en 2010 a 1.114,3 en 2015 en niños menores de 3 meses. La mejor estrategia para combatir este aumento de la incidencia en lactantes es la **vacunación en el embarazo**. Se incluye una pauta de vacunación con la vacuna acelular en el tercer trimestre de gestación de las embarazadas. Los anticuerpos de la madre pasan a través de la placenta y protegen al recién nacido hasta que reciba la primera dosis de la vacuna frente a la tosferina. Se trata de una forma de inmunización que pretende una doble protección, la del recién nacido y la de la madre. Este uso de la vacuna es seguro y eficaz, observándose una disminución en la incidencia de tosferina en el recién nacido y el lactante. En España se lanzó la primera campaña para vacunar contra tosferina durante la gestación en el año 2014. Una acción preventiva que desde el año 2011 se ha implementado en países como Reino Unido y EE.UU [38,39]. Como práctica complementaria se aconseja la **‘estrategia del nido’** (“cocooning”), que consiste en la administración de la vacuna acelular a los contactos domiciliarios de lactantes, para así protegerlos frente a la enfermedad antes de que puedan actuar como fuente de infección de los lactantes. Se estima que esta estrategia bien implementada reduce hasta un 70% los casos de tosferina en lactantes menores de 3 meses. Sin embargo, es difícil de realizar debido a la dificultad de acceder a todas las personas candidatas de recibir la vacunación y a los escasos estudios coste-eficacia [40,41].

CONCLUSIONES

1. El sarampión cuenta con una vacuna eficaz y segura cuya aplicación ha disminuido significativamente la morbi/mortalidad de esta enfermedad, siendo una de las mejores inversiones en salud pública.
2. El sarampión es una enfermedad candidata a ser eliminada dada las características del virus y de la vacuna. Para ello necesitamos unas coberturas vacunales mínimas del 95%. Actualmente España cuenta con estas altas coberturas de vacunación.
3. La tosferina cuenta con una vacuna eficaz y segura cuya aplicación también ha disminuido significativamente la morbi/mortalidad de esta enfermedad.
4. El aumento de casos de tosferina en lactantes ha llevado consigo la revisión de la pauta vacunal, aplicándose una nueva dosis de la vacuna acelular en las embarazos y recomendando la ‘estrategia del nido’ a los contactos domiciliarios con el fin de proteger a los lactantes. Con ello hemos conseguido una disminución en la incidencia de tosferina.

A modo de conclusión final, cabe destacar la importancia de la vacunación en el control de enfermedades infecciosas como el sarampión y la tosferina. La OMS ha puesto en marcha campañas de vacunación masivas, pero los fenómenos antivacunas cada vez están más presentes en países desarrollados y con acceso a las vacunas, donde nos permitimos el lujo de rechazarlas, retrasando el camino hacia la futura eliminación del sarampión y otras enfermedades infecciosas. A diferencia de los países en vías de desarrollo donde las vacunas no llegan a las personas que más las necesitan. **“Hay algo que da más miedo que las vacunas: no tenerlas”** (*Médicos sin Fronteras*)

BIBLIOGRAFÍA

1. Delpiano L, Astroza L, Toro J. Sarampión: la enfermedad, epidemiología, historia y los programas de vacunación en Chile. Revista chilena de infectología [Internet]. 2015 [cited 10 March 2018]; 32(4):417-429. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000500008
2. Lizzi M, Herrera S. ¿Qué es Sarampión? – Aspectos en Virología e inmunología [Internet]. Biota et Scientia. 2011 [cited 12 March 2018]. Available from: <https://biotaetscientia.wordpress.com/2011/05/25/%C2%BFque-es-sarampion-aspectos-en-virologia-e-inmunologia/>
3. Domínguez García A, Borràs López E, Arranz M. El Sarampión. 7th ed. [Madrid]: Sociedad Española de Epidemiología; 2008.
4. Bhattacharjee S, Kumar Yadava P. Measles virus: Background and oncolytic virotherapy. 2017; 58-62
5. Carrada Bravo T. Sarampión: Enfermedad milenaria, las nuevas estrategias. Revista Mexicana de Patología Clínica. 2005; 52(1).
6. Griffin D, Lin W, Pan C. Measles virus, immune control, and persistence. FEMS Microbiology Reviews [Internet]. 2012 [cited 18 March 2018]; 36(3):649-662. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319515/>
7. Naim H. Measles virus. Human Vaccines & Immunotherapeutics [Internet]. 2014 [cited 20 March 2018]; 11(1):21-26. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/hv.34298>
8. Fainboim L, Geffner J. Introducción a la inmunología humana. 6th ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2013.
9. Carballo López M, García Torres M, Galindo Sardiña M. El sarampión: una realidad y un desafío. Revista Cubana de Higiene y Epidemiología [Internet]. 1998 [cited 3 April 2018]; 36(3). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30031998000300001
10. Llop A, Valdés-Dapena M, Zuarzo J. Microbiología y Parasitología Médicas. Ciudad de La Habana; 2001.

11. 5. Brandan N, Aquino Esperanza J, Codutti A. Respuesta inmunitaria [Internet]. 1st ed. 2007 [cited 28 January 2017]. Available from: <https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/inmunitaria.pdf>
12. Documento de posición de la OMS. Vacunas contra el sarampión. [Internet] Who.int.2009 [cited 3 April 2018] Available from: http://www.who.int/immunization/WER_35_Measles_Position_paper_Spanish_25Sep_09.pdf?ua=1
13. Bordetella pertussis and whooping cough [Internet]. Textbookofbacteriology.net. 2018 [cited 25 January 2017]. Available from: <http://textbookofbacteriology.net/pertussis.html>
14. Alvarez Hayes J. Biotecnología y vacunas. Proteómica aplicada a la identificación de factores de virulencia e inmunógenos presentes en el fenotipo infectante de Bordetella pertussis [Licenciatura]. Universidad Nacional de la Plata; 2013.
15. Vaccine-preventable diseases: monitoring system. Switzerland: World Health Organization; 2010
16. Fedele G, Bianco M, Ausiello C. The Virulence Factors of Bordetella pertussis: Talented Modulators of Host Immune Response. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. 2013; 61(6):445-457.
17. Pertussis | La tos ferina | Signos y síntomas | CDC [Internet]. Cdc.gov. 2017 [cited 5 February 2018]. Available from: <https://www.cdc.gov/pertussis/about/signs-symptoms-sp.html>
18. Tos ferina: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. Medlineplus.gov. 2018 [cited 6 February 2018]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001561.htm>
19. Moreno Pérez D, Baquero Artigao F, Rodrigo Gonzalo de Liria C, Cilleruelo Ortega M. Tos ferina. Agencia Española de Pediatría; 2010.
20. Carbonetti N. Bordetella pertussis: new concepts in pathogenesis and treatment [Internet]. 2016 [cited 14 February 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4846492/>
21. Zlomy M. Rediscovering Pertussis. Frontiers in Pediatrics. 2016;4.
22. Vacunas [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2018 [cited 20 February 2018]. Available from: <http://www.who.int/topics/vaccines/es/>
23. Vaqué Rafart J. Inmunidad de grupo. Significado e importancia. Revista Clínica Electrónica en Atención Primaria [Internet]. 2003 [ited 7 May 2018]. Available from: https://ddd.uab.cat/pub/rceap/rceap_a2005m11n8/rceap_a2005m11n8a2.pdf
24. 7. Calendarios de vacunación en España | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. Vacunasaep.org. 2018 [cited 5 April 2018]. Available from: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-7>
25. Plan de Eliminación del Sarampión en España [Internet]. Instituto de Salud Carlos III; 2000 [cited 10 April 2018]. Available from: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/PLANSARAMPION.pdf>
26. 37. Sarampión. Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. Vacunasaep.org. 2018 [cited 3 May 2018]. Available from: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-37>
27. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system [Internet]. 2010 [cited 10 April 2018]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70535/WHO_IVB_2010_eng.pdf;jsessionid=20F1EA2B9446F65500F4E9C49716ADDD?sequence=1
28. Sarampión [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2018 [cited 15 April 2018]. Available from: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/measles>
29. Organization W. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2017 global summary [Internet]. Apps.who.int. 2017 [cited 22 February 2018]. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=ESP&commit=OK
30. Torres de Mier M, Ndumbi P, López Perea N, Masa Calles J. Vigilancia del Sarampión, Rubeola y Síndrome de Rubeola Congénita en España, 2016 [Internet]. Madrid; 2016 [cited 28 April 2018]. Available from: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/pdf_2016/2017_06_16VigilanciaSARRUB2016.pdf
31. Cofré J. Vacunas anti-pertussis: acelular versus celular. ¿Acaso un regreso al pasado?. Revista chilena de infectología. 2015;32(5):559-563.
32. Suárez Moreno V, Hernández Díaz H. Pertussis. Lima: Ministerio de Salud, Oficina General de Epidemiología; 2000.
33. Loch C, Mielcarek N. New pertussis vaccination approaches: en route to protect newborns?. FEMS Immunology & Medical Microbiology. 2012;66(2):121-133.
34. Weekly epidemiological record. Pertussis vaccines: WHO position paper. WHO. 2015; 35(90):433-460
35. Torres de Mier M, López Perea N, Masa Calles J. Informe sobre la situación de la tos ferina en España, 1998-2014. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III; 2015.
36. Peña-Rey I, Martínez de Aragón M. Situación de la tos ferina en España. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III; 2009.
37. 7. Calendarios de vacunación en España | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. Vacunasaep.org. 2018 [cited 27 January 2018]. Available from: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-7>
38. Ministerio de economía y competitividad. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII. Informe sobre la situación de la tos ferina en España, 2005-2016. Madrid; 2015.
39. Msssigobes. Msssigobes. [Internet] 2018 [cited 20 February 2018]. Available from: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunacion_Tosferina_Embarazadas_ProfSanitarios.pdf
40. Cocooning o estrategia del nido | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. Vacunasaep.org. 2012 [cited 25 February 2018]. Available from: <http://vacunasaep.org/profesionales/pregunta-al-cav/tos-ferina-vacuna/cocooning-o-estrategia-del-nido>
41. Domínguez Simón M. El papel de la matrona en la estrategia del nido como prevención de la tos ferina. Matronas profesión [Internet]. 2014 [cited 25 February 2018];18-19. Available from: <http://www.federacion-matronas.org/matronas-profesion/sumarios/el-papel-de-la-matrona-en-la-estrategia-de-nido-como-prevencion-de-la-tos-ferina/>