

PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE TOS FERINA

DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Introducción

La tos ferina es una infección bacteriana del tracto respiratorio causada por *Bordetella pertussis*. La enfermedad tiene un comienzo insidioso indistinguible de otras infecciones respiratorias leves (fase catarral) con tos irritativa que en una a dos semanas progresa, se vuelve paroxística y puede acompañarse de un estridor inspiratorio característico. Los paroxismos a menudo acaban con la expulsión de mucosidades frecuentemente seguida de vómitos. Por lo general es en la fase de tos paroxística cuando se sospecha el diagnóstico de tos ferina. Los episodios con crisis de tos aumentan tanto en frecuencia como en gravedad y luego van cediendo, aunque la tos puede persistir hasta 6 semanas más.

La presentación clínica de la tos ferina varía con la edad y los antecedentes de vacunación. En los lactantes menores de 6 meses el cuadro típico de estridor puede no desarrollarse y los espasmos pueden seguirse de períodos de apnea. En los adolescentes y los adultos la enfermedad puede ser leve y no identificarse con tos ferina. La enfermedad grave es rara en personas sanas y bien vacunadas. Los niños menores de 6 meses, particularmente los que no han completado la serie primaria de vacunación, están en riesgo de complicaciones y de mortalidad. La neumonía es la complicación más común en todos los grupos de edad. Las convulsiones y encefalopatía son poco frecuentes y por lo general sólo ocurren en lactantes. La muerte por tos ferina es rara y se da en los niños muy pequeños no vacunados. Se han notificado muertes por tos ferina en niños mayores y adultos que padecían enfermedades subyacentes.

Agente

El género *Bordetella* está constituido por cocobacilos aerobios Gram negativos muy exigentes desde el punto de vista nutricional. El principal factor de patogenicidad de *B. pertussis* es la toxina pertussis (TP) que juega un importante papel en la inducción de la respuesta inmunológica. TP es el componente fundamental de las vacunas acelulares frente a tos ferina.

Además de *B. pertussis*, otras tres especies de *Bordetella* pueden causar enfermedad en el hombre: *B. parapertussis*, *B. holmesii* y *B. bronchiseptica*. La enfermedad causada *B. parapertussis* es similar a la tos ferina pero más leve, ya que *B. parapertussis* no produce la toxina pertussis. No es infrecuente encontrar coinfecciones de *B. pertussis* y *B. parapertussis*.

Reservorio

Se cree que el único reservorio de *B. pertussis* es el hombre. *B. parapertussis* puede también aislarse en el ganado ovino.

Modo de transmisión

Se transmite por contacto directo con secreciones respiratorias o a través de gotitas de saliva.

Periodo de incubación

Es de 9-10 días (con un intervalo máximo entre 6-20 días).

Periodo de transmisibilidad

La tos ferina es muy contagiosa, especialmente en la fase catarral temprana y se estima que la tasa de ataque es de hasta el 90% en contactos no inmunes en el hogar. Una persona con tos ferina es contagiosa desde el comienzo de la fase catarral hasta las dos primeras semanas después del inicio de la tos paroxística (aproximadamente 21 días) o hasta 5 días después de empezar con un tratamiento antibiótico eficaz.

Susceptibilidad

La susceptibilidad frente a *B. pertussis* es universal. Ni la infección natural por *B. pertussis* ni la vacunación confieren inmunidad duradera por lo que las reinfecciones son frecuentes.

Diferentes estudios seroepidemiológicos han demostrado amplia circulación de *B. pertussis* en todo el mundo independientemente de los calendarios y de las coberturas de vacunación. En los países con altas coberturas de vacunación se observa una proporción creciente de casos de tos ferina en adolescentes y adultos, lo que sugiere una pérdida de la inmunidad natural o adquirida con el paso del tiempo.

Tras la infección primaria con *B. pertussis* se produce un aumento significativo de anticuerpos IgG e IgA frente a TP, hemaglutinina filamentosa (FHA) y otros antígenos. Sin embargo los anticuerpos frente a TP (único antígeno específico para *B. pertussis*) sólo se producen en el 80-85% de las personas infectadas con *B. pertussis*.

La protección después de la infección natural por *B. pertussis* se mantiene entre 3,5 y 15 años. Se estima que la protección tras una serie de tres dosis de vacuna de tos ferina acelular dura entre 5,5 y 7 años y que cae gradualmente con el paso del tiempo. Todavía no se conoce la duración de la protección que confiere la vacuna acelular con componente reducido respecto a difteria y tos ferina- dTpa.

Aunque se están observando cambios genéticos y de expresión en los factores de virulencia en las cepas circulantes de *B. pertussis*, no se han observado cambios significativos en la efectividad de las vacunas acelulares.

VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD

Objetivos

1. Detectar, investigar y controlar los brotes de tos ferina.
2. Conocer y detectar cambios en el patrón epidemiológico de la enfermedad e identificar grupos de riesgo.
3. Evaluar el impacto del programa de vacunación en la epidemiología de la enfermedad para ayudar en la toma de decisiones sobre el programa de vacunación frente a tos ferina.

Definición de caso

Criterio clínico

- Persona que presenta tos durante, al menos, dos semanas con, al menos, uno de estos tres signos:
 - Tos paroxística.
 - Estridor inspiratorio.
 - Vómitos provocados por la tos.
-
- Niños menores de un año con episodios de apnea.

Criterio de laboratorio

Al menos uno de los tres siguientes:

- Aislamiento de *Bordetella pertussis* en una muestra clínica.
- Detección del ácido nucleico de *B. pertussis* en una muestra clínica.
- Respuesta de anticuerpos específicos de *B. pertussis*.

Nota: en el diagnóstico de laboratorio se tendrán en cuenta las siguientes consideraciones:

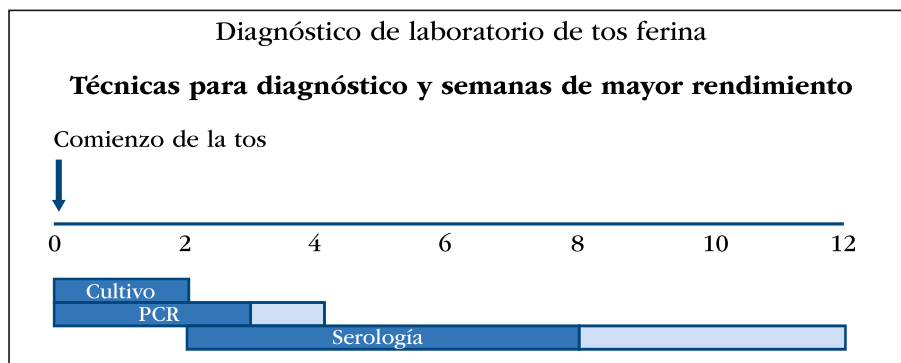
El aislamiento de *B. pertussis* mediante cultivo es el gold estándar en el diagnóstico de confirmación de tos ferina. La sensibilidad del cultivo disminuye a medida que pasa el tiempo desde el comienzo de la tos y depende de la calidad de la muestra y de si el paciente está o no vacunado. Se deberá recoger una muestra para cultivo siempre que sea en las dos primeras semanas tras el comienzo de la tos (o una semana tras el comienzo de la tos paroxística) y antes de comenzar con tratamiento antibiótico (o en las primeras 48 horas tras el comienzo del tratamiento antibiótico). Un cultivo negativo no excluye el diagnóstico de tos ferina.

Las técnicas de detección de ácido nucleico (PCR) de *B. pertussis* solo se deben realizar cuando la clínica es compatible con tos ferina y dentro de las dos primeras semanas tras el comienzo de la tos, aunque puede ser útiles hasta la cuarta semana. La PCR es más sensible que el cultivo pero pueden dar resultados falsos positivos y falsos negativos porque detecta la presencia de ADN aunque el microorganismo no sea viable. Además hasta ahora no se ha estandarizado la técnica a utilizar y la sensibilidad y la especificidad varían entre laboratorios, por lo que es importante conocer la técnica utilizada y sus limitaciones.

Una misma muestra clínica puede utilizarse para cultivo y para PCR. Las muestras deben recogerse de la nasofaringe posterior, no de la garganta, por aspirado nasofaríngeo o por frotis de la mucosa con la precaución de no utilizar hisopos de algodón.

El diagnóstico serológico de tos ferina es útil especialmente ante la sospecha de brotes y en niños mayores y adultos que no se hayan vacunado en el último año. Aunque no se ha estandarizado el diagnóstico serológico de tos ferina, hay cierto consenso sobre la utilización de técnicas de ELISA o inmunoensayos multiplex. La interpretación de los resultados serológicos puede basarse en el análisis de una sola muestra o de dos muestras de sueros pareados. Por lo general el diagnóstico serológico se realiza en las últimas fases de la enfermedad y puede ser útil en aquellos casos que

han tenido tos durante varias semanas en los que es difícil obtener un resultado positivo por cultivo o por PCR.



Fuente: Pertussis: diagnosis confirmation; in Centers for Disease Control and Prevention <http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-confirmation.html>

Criterio epidemiológico

Contacto con un caso de tos ferina confirmado por laboratorio entre 6 y 20 días antes del inicio de los síntomas.

Clasificación de los casos

Caso sospechoso: persona que cumple los criterios clínicos.

Caso probable: persona que cumple los criterios clínicos y tiene vínculo epidemiológico con un caso confirmado.

Caso confirmado: persona que cumple los criterios clínicos y de laboratorio.

Definición de brote

Se considerará brote la aparición de dos o más casos de tos ferina relacionados y que al menos uno de ellos sea confirmado.

MODO DE VIGILANCIA

La comunidad autónoma notificará de forma individualizada los casos sospechosos, probables y confirmados al CNE a través de la RENAVE y enviará la información de la encuesta epidemiológica de declaración del caso que se anexa con una periodicidad semanal.

En todos los brotes se remitirá al CNE un informe final con los resultados de la investigación realizada en los tres meses siguientes a la finalización del brote.

Cuando por su magnitud o patrón de difusión se requieran medidas de coordinación, el servicio de Vigilancia Epidemiológica de la comunidad autónoma comunicará de forma urgente la detección del brote al CCAES y al CNE. El CCAES valorará junto con las CCAA afectadas las medidas a tomar y, si fuera necesario, su notificación al Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de Unión Europea y a la OMS de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional-2005.

MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

Medidas preventivas

La medida más eficaz para la prevención de tos ferina es la **vacunación**, que se ha demostrado eficaz para prevenir la tos ferina grave en los niños más pequeños. La preocupación por los efectos adversos relacionados con la vacuna de células enteras impulsó la investigación y el desarrollo de vacunas acelulares. La efectividad de las vacunas acelulares frente a tos ferina ha sido evaluada en diferentes estudios y se estima entre 60%-99%. Aunque en la infancia existe una amplia variabilidad en la efectividad de las vacunas tanto DTP como DTPa, las vacunas DTP, en general, son ligeramente más efectivas que las DTPa. Hay evidencia de que un retraso en la administración de las dosis en primovacunación tiene repercusiones importantes en la incidencia de la enfermedad, por lo que es crucial que las vacunas se administren el mismo día que el lactante cumple la edad recomendada: 2, 4 y 6 meses de edad.

La vacuna acelular frente a tos ferina no protege de la infección por *B. parapertussis*.

Actualmente no hay vacuna monovalente disponible frente a tos ferina; las vacunas de tos ferina disponibles son vacunas combinadas (DTPa, DTPa-HiB-VIP, DTPa-HB-Hib-VIP). Desde 2005 están disponibles las vacunas de tos ferina acelular con componente reducido de difteria y tos ferina -dTpa.

En España la vacunación frente a tos ferina con vacuna de células enteras (junto con toxoides tetánico y diftérico, DTP) se introdujo en 1965 en forma de campañas anuales. En el primer calendario de vacunación infantil, aprobado en 1975, se incluían tres dosis de vacuna DTP en el primer año de vida. En 1996 se introdujo la 4.^a dosis a los 15-18 meses. En el año 2001 se modificó el calendario y se introdujo una 5.^a dosis de DT ó DTP a los 4-6 años. En el año 2005 se sustituyó la vacuna frente a tos ferina de células enteras por la vacuna de tos ferina acelular.

El **calendario de vacunación infantil** vigente, aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en 2012, recomienda la vacunación infantil con la vacuna triple bacteriana frente a difteria, tétanos y tos ferina (DTPa) con una serie primaria de 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad y una dosis de refuerzo a los 18 meses; se recomienda la segunda revacunación a los 6 años con una dosis de vacuna dTpa.

Para la vacunación frente a tétanos y difteria de los niños en los que **está contraindicada la vacuna de tos ferina** se recomienda Td en sustitución de DTPa o dTpa.

Vacunación en personal sanitario: con la finalidad de reducir la transmisión de la infección a los niños en los que la enfermedad puede cursar con complicaciones graves, se recomienda la vacunación con dTpa al personal sanitario que trabaja en áreas de pediatría y obstetricia, siempre que no hayan recibido con anterioridad dicha vacuna e independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna Td¹.

¹ Esta dosis se considera válida a efectos de la vacunación de recuerdo frente a tétanos-difteria según los últimos protocolos de vacunación de adultos aprobados por la Comisión de Salud Pública. Si el sanitario ya hubiera recibido la dosis de recuerdo de Td correspondiente a los 65 años, se seguirá recomendando la administración de una dosis de vacuna dTpa. En el caso del sanitario en el que se inicia la primovacunación antitetánica o antidiftérica, recibirá la primera dosis de dTpa y las dos restantes de Td.

Para proteger a los niños frente a tos ferina en los primeros meses de vida, en algunos países se están poniendo en marcha diferentes estrategias de vacunación cuya efectividad no está todavía demostrada (vacunación de adolescentes y adultos, estrategia *cocooning* o de nido, vacunación de embarazadas en el último trimestre de gestación). Debido a las dificultades para su aplicación a nivel poblacional y a la falta de evidencias sobre su impacto, en el momento actual la OMS no recomienda la implantación sistemática de estas estrategias.

Medidas de control ante un caso y sus contactos

Actuación recomendada en los casos

Aislamiento respiratorio de los casos sospechosos, probables o confirmados, evitando el contacto con niños pequeños (sobre todo con aquéllos que todavía no hayan recibido la serie primaria de vacunación) hasta 5 días tras el comienzo del tratamiento antibiótico.

Los casos que no reciban tratamiento antibiótico deben estar en aislamiento respiratorio, durante 21 días desde la aparición de la tos paroxística o hasta que la tos desaparezca.

Se **recogerán muestras** de exudado faríngeo y/o suero para la confirmación de los casos en el laboratorio.

El **tratamiento específico con antibióticos** debe administrarse lo antes posible tras el inicio de los síntomas y va dirigido a eliminar *B. pertussis* de la nasofaringe para evitar su transmisión, lo que se consigue tras 5 días de tratamiento. El tratamiento con antibióticos tiene un efecto limitado sobre el curso de la enfermedad sobre todo si se administra tardíamente, por lo que el tratamiento se recomienda dentro de las tres semanas desde el inicio de la tos. Los antibióticos y pautas de tratamiento recomendados son:

- Azitromicina pauta de 3 días (10 mg/kg peso en una sola dosis).
- Azitromicina pauta de 5 días (10 mg/kg peso el primer día y 5 mg/kg de peso entre el 2º y el 5º día en una sola dosis cada día).
- Claritromicina 7 días (7,5 mg/kg peso dos veces al día).
- Eritromicina 7-14 días (40 mg/kg peso/día repartido en tres dosis).

Las tres primeras pautas de tratamiento son de elección para eliminar *B. pertussis* con menor probabilidad de que aparezcan efectos adversos. La azitromicina es el antibiótico de elección en lactantes menores de un mes.

Si se sospecha resistencia o el paciente tiene intolerancia o contraindicación, los macrólidos se pueden sustituir por trimetropin sulfametoxazol (100 mg sulfametoxazol y 20 mg de trimetropin) durante 7 días, con las siguientes pautas:

- Niños 6 semanas-6 meses: 120 mg dos veces al día.
- Niños 6 meses-5 años: 240 mg dos veces al día.
- Niños 6-12 años: 480 mg dos veces al día.
- Adultos: 960 mg dos veces al día.

Vacunación: se revisará el estado de vacunación del enfermo de tos ferina y, una vez que se haya recuperado clínicamente, se actualizará, si procede, según el calendario vigente. La vacunación no tiene efecto sobre el curso de la enfermedad.

Actuación recomendada en los contactos de un caso confirmado de tos ferina

Búsqueda activa de contactos: los enfermos con tos ferina son contagiosos desde el inicio de la fase catarral hasta las dos primeras semanas después del comienzo de la tos paroxística (aproximadamente 21 días) o hasta cinco días después de inicio del tratamiento con un antibiótico eficaz. Se deben identificar los contactos de los casos sospechosos, probables o confirmados.

Definición de contactos

Contactos estrechos: se consideran contactos estrechos de un caso de tos ferina a:

Las personas que viven en la misma casa (convivientes).

Las personas que han tenido:

Contacto directo cara a cara con un caso sintomático; **contacto directo con secreciones respiratorias** (tos explosiva o estornudo en la cara, compartir alimentos o cubiertos, besos, resucitación boca a boca o realizar exploraciones clínicas de nariz y garganta) de un caso sintomático; **compartir un espacio cerrado** durante más de una hora con un caso de tos ferina (coincidir en un centro sanitario, compartir clase escolar, compartir juegos).

Otros contactos, como los contactos en el trabajo o asistir al mismo colegio, generalmente no se consideran contactos estrechos, aunque se debería evaluar cada situación particular, sobre todo cuando entre ellos haya contactos de alto riesgo.

Contactos de alto riesgo

Son las personas que tienen **riesgo elevado de sufrir complicaciones** por tos ferina y las personas que pueden **transmitir la infección a individuos que están en riesgo de sufrir tos ferina grave**. Se consideran contactos de alto riesgo a:

- Niños menores de 1 año.
- Mujeres en las tres últimas semanas de gestación (para evitar la transmisión al recién nacido).
- Convivientes en el hogar, sobre todo si en el hogar hay niños menores de 1 año o mujeres en las tres últimas semanas de gestación.
- Niños no vacunados o mal vacunados.
- Personal sanitario y personal que trabaja en guarderías y en escuelas infantiles.
- Personas con inmunodepresión.
- Personas con enfermedades crónicas como asma, fibrosis quística o cardiopatía congénita.

En los contactos se recogerá información precisa sobre antecedentes de haber pasado la enfermedad y sobre el estado de vacunación revisando, a ser posible, el documento de vacunación. Se vigilará a los contactos para detectar síntomas que

hagan sospechar casos nuevos. Para identificar la fuente de infección se buscarán casos de forma retrospectiva.

No es necesaria la exclusión de los contactos asintomáticos de las guarderías, escuelas u otros grupos comunitarios.

Administración de profilaxis antibiótica: dado su impacto limitado, la profilaxis con antibióticos sólo se debería recomendar para el control de la transmisión de la enfermedad en el ámbito familiar y entre contactos estrechos y cuando además cumplan las dos condiciones siguientes:

- Que sean contactos de alto riesgo.
- Que la enfermedad en el caso índice se haya iniciado en los 21 días anteriores al inicio de la profilaxis.

Los antibióticos y las pautas recomendadas para la profilaxis de los contactos son los mismos que los recomendados para el tratamiento de la enfermedad. La recomendación de profilaxis antibiótica debe hacerse independientemente del estado de vacunación del contacto.

A los recién nacidos hijos de mujeres con tos ferina que sean infecciosas en el momento del parto, se les recomendará quimioprofilaxis con azitromicina durante 5 días.

Vacunación: se revisará el estado de vacunación de los contactos y se actualizará la vacunación según el calendario vigente.

Los contactos menores de 7 años

Si no han recibido 4 dosis de vacuna de tos ferina deberán completar la pauta siguiendo los intervalos mínimos recomendados entre dosis (edad mínima a la 1ª dosis 6 semanas, intervalo mínimo entre 1ª-2ª y 2ª-3ª de 4 semanas. El intervalo mínimo entre 3ª-4ª dosis es 6 meses).

A los contactos entre 4-6 años que sólo hayan recibido 4 dosis de vacuna de tos ferina se les administrará una 5ª dosis de dTpa.

Las pautas aceleradas de vacunación solo se recomendarán cuando el número de contactos que se identifique sea limitado.

Los contactos mayores de 7 años

Los contactos a los que se les haya recomendado quimioprofilaxis antibiótica deberán recibir una dosis de dTpa, siempre que no hayan recibido una dosis de vacuna de tos ferina en los últimos 10 años.

Aunque por sí misma puede no prevenir la enfermedad en una persona que ya esté infectada con *B. pertussis*, la vacunación frente a tos ferina puede ser útil para proteger de exposiciones posteriores en personas que no se hayan infectado. La vacunación no sustituye a la quimioprofilaxis. La inmunoglobulina humana polivalente no es efectiva frente a tos ferina.

Medidas ante un brote

Confirmación por laboratorio: otros patógenos respiratorios pueden causar síntomas parecidos a los de tos ferina, por lo que es importante confirmar que *B.*

pertussis está circulando en el lugar del brote. Ante la sospecha de un brote de tos ferina, dado que la especificidad de la PCR es variable, se recomienda la toma de muestras clínicas **a fin de obtener un cultivo positivo en al menos un caso.**

Búsqueda activa de casos: se vigilará a los contactos para detectar síntomas que hagan sospechar casos nuevos. Para identificar la fuente de infección se buscarán casos de forma retrospectiva.

Medidas de control en contactos: las medidas se establecerán tras realizar una valoración del riesgo individual de cada contacto. El riesgo de tener una forma grave de tos ferina es máximo en los niños menores de un año que no hayan recibido tres dosis de vacuna. El riesgo de transmisión de la infección en orden decreciente es: familia, cuidadoras en ambiente familiar, guarderías, salas de espera de consultas médicas y/o hospitales, escuelas y comunidad.

- No es necesaria la exclusión de contactos asintomáticos de las guarderías, escuelas u otros grupos comunitarios.
- Ante la aparición de síntomas se realizará aislamiento respiratorio hasta se que se evalué la potencial transmisión a susceptibles.

La **administración de profilaxis antibiótica** se realizará de acuerdo con lo expuesto en el apartado de actuación ante los contactos.

Vacunación: se realizará de acuerdo con lo expuesto en el apartado de actuación ante los contactos. Aunque la vacunación no controla el brote, hay que actualizar el calendario de vacunación de todos los niños no vacunados o incompletamente vacunados.

En la última revisión del Programa de vacunación frente a tos ferina en España, la Ponencia de Programas y Registro de Vacunas ha recomendado en enero 2013, para su aprobación en la Comisión de Salud Pública, que: cuando la situación epidemiológica en cuanto a hospitalizaciones y fallecimientos por tos ferina en el primer trimestre de la vida lo aconsejara, la autoridad sanitaria podrá valorar una o varias de las estrategias complementarias de vacunación (vacunación de la embarazada y de los contactos domiciliarios, preferiblemente antes del nacimiento del niño).

Brotos en centros sanitarios

Los trabajadores sanitarios pueden ser una fuente de infección para los pacientes, sobre todo para los niños pequeños y pacientes inmunodeprimidos con riesgo de complicaciones graves de tos ferina.

Cuando uno o más casos confirmados de tos ferina se identifican en un hospital hay que poner en marcha de forma inmediata medidas de control, lo que exige trabajar con los responsables del control de la infección hospitalaria, los microbiólogos y los responsables de salud laboral.

Las medidas de control incluyen: aislamiento respiratorio de los casos hasta que dejen de ser infecciosos, investigación rápida en el laboratorio para confirmar los casos, quimioprofilaxis con antibióticos a los contactos estrechos que hayan compartido habitación con el caso durante su periodo infeccioso y vacunación, si fuera preciso.

Si los **casos están apareciendo en lactantes** se considerará en los ingresados próximos, además de la quimioprofilaxis, la primovacunación frente a la tos ferina con una pauta acelerada o la continuación con la misma en caso de haberla iniciado.

La primera dosis de DTPa se puede administrar a las 6 semanas con un intervalo mínimo de 4 semanas entre las 3 primeras dosis (6-10-14 semanas).

Además de la quimioprofilaxis antibiótica, se ofrecerá una dosis de vacuna dTpa a los **profesionales sanitarios** que hayan tenido contacto estrecho con los casos, a valorar por los servicios de prevención de riesgos laborales o de medicina preventiva, siempre que no hayan recibido dicha vacuna con anterioridad e independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna Td.

Debido a la corta duración de la inmunidad postvacunal y a que la vacuna no elimina las infecciones asintomáticas, haber recibido una dosis de dTpa previa al brote no excluye de la correspondiente quimioprofilaxis.

Se valorará realizar vigilancia activa entre los pacientes y trabajadores expuestos para investigar rápidamente a los que presenten tos.

Brotos en guarderías y escuelas

Los casos sospechosos, probables y confirmados de tos ferina se excluirán de las guarderías y escuelas en los primeros cinco días después de comenzar con tratamiento antibiótico. No es necesaria la exclusión de los contactos asintomáticos.

Para hacer la recomendación de profilaxis antibiótica en escuelas y guarderías se debe valorar el escenario donde se produce la transmisión, el modelo de relación entre los alumnos, el número de casos diagnosticados y el número de grupos (aulas, clases) afectados, si se trata de un internado. Es importante identificar si hubiera además alguna circunstancia que incrementará el tiempo de exposición de un individuo o de un grupo (individuos que viven en la misma casa, comparten habitación, utilizan el mismo medio de transporte o comparten actividades extraescolares). Se tendrá también en cuenta aspectos como la aceptación de los antibióticos y el cumplimiento de las pautas.

BIBLIOGRAFÍA

1. ACIP. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months. MMWR 2011;60:1424-1426. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6041a4.htm?s_cid=mm6041a4_e&source=govdelivery.
2. Altunajji SM, Kukuruzovic RH, Curtis NC, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis) (review). The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library, Issue 7. John Wiley & Sons, Ltd 2011. <http://www.thecochranelibrary.com>.
3. Coberturas de vacunación en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>.
4. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario de Vacunaciones Sistemáticas Recomendado (2012). 29 de febrero de 2012. Disponible en: http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/calendario_vacunas2012.pdf.
5. ECDC Guidance. Scientific panel on childhood immunisation schedule: Diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccination 2009 http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0911_GUI_Scientific_Panel_on_Childhood_Immunisation_DTP.pdf.
6. Edwards KM, Decker MD. Vacuna anti-tos ferina. En: Plotkin, Orenstein, Picazo. Vacunas, edición española. 2009.
7. EUVACNet. Pertussis surveillance report, 2010 http://www.euvac.net/graphics/euvac/pdf/pertussis_2010.pdf.

8. Faulkner A, Skoff T, Stacey M, Cassiday P, Tondella ML, Liang J, Ejigiri E. Pertussis. Chapter 10: Pertussis. *In: CDC. Vaccine Preventable Diseases Surveillance Manual, 5th edition, 2011. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt10-pertussis.pdf>.*
9. Grupo de Trabajo Tos Ferina 2012 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. *Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España*. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, **2013**. <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/TosFerina.pdf>.
10. Guiso N, Berbers G, Fry NK, He Q, Riffelmann M, Wirsing von König CH, EU Perstrain Group. What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2011**; 30:307-312.
11. Hewlett EL. Género *Bordetella*. *En Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Mandell, Douglas y Bennett, eds 6th ed. Vol. 2; **2006**, pp: 2701-10.
12. Heymann DL, editor. *Control of communicable diseases manual*. 19th Edition. American Public Health Association **2008**.
13. HPA Guidelines for the Public Health Management of Pertussis. http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1287142671506.
14. Immunisation against infectious disease 'The Green Book' 2006 updated edition. Pertussis Chapter 24. Update March **2011**. Department of Health. United Kingdom Government. http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_125944.pdf.
15. Ministerio de Sanidad y Política Social Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Vacunación en adultos. Recomendaciones Año 2004. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; **2005**. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf>.
16. Pertussis vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiol Rec*, 2010; 85:385-400. www.who.int/wer.
17. Pertussis. Epidemiology and Prevention of vaccine-preventable diseases. The Pink Book: course textbook-12th edition (april 2011).
18. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/pert.pdf>.
19. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación de niños en los que no está indicada la vacun frente a tos ferina. 3 de abril de **2009**. Disponible en www.mspsi.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/docs/recomenTd2009.pdf.
20. Rous SW et al. Chapter 22: Laboratory Support for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. *In: CDC. Vaccine Preventable Diseases Surveillance Manual, 4th edition, 2008. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt22-lab-support.pdf>.*
21. Situación de la tos ferina en España. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. **2009**. <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Informatosferinajunio2009.pdf>.
22. Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Vacunación de difteria y tétanos Actualización. Actualización 2009. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid **2009**. Disponible en www.mspsi.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2009.pdf.
23. WHO. The immunological basis for immunization series. Module 4: Pertussis. *In: Immunization, Vaccines and Biologicals*. Geneva. **2009**.
24. WHO-recommended surveillance standard of pertussis, 2003: http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/pertussis_surveillance/en/index.html.