



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO

VACUNAS DE LA POLIO Y LA TOSFERINA:

PASADO, PRESENTE Y FUTURO

Autor: Silvia María Sanz Rodríguez

Tutor: Dña. Rosalía Díez Orejas

Convocatoria: Junio de 2016

RESUMEN

Un virus y una bacteria: *Poliovirus* y *Bordetella pertussis*, dos agentes etiológicos muy dispares pero con una gran característica común, ser los causantes de dos importantes enfermedades infecciosas, contagiosas y de la infancia: la poliomielitis y la tosferina; cuya relevancia radica no solo en la elevada incidencia a nivel mundial, sino en las secuelas provocadas por la polio que alteraban la movilidad de miles de niños y en la elevada mortalidad en menores de 6 meses que provocaba la tosferina. El remedio para esta preocupante situación fue la utilización de las vacunas generadas por la aplicación de los conocimientos sobre los microorganismos y la inmunidad de memoria protectora generada en los infectados tras la resolución de dichas enfermedades. Así se obtuvieron sendas vacunas en 1955 frente a la polio, mientras en la década de 1940 comenzó la vacunación frente a la tosferina. Pero, ¿han sido estas medidas suficientes para controlar estas enfermedades? En el caso de la polio las características del virus y de la vacuna así como la aplicación de los programas de vacunación, han puesto en marcha un protocolo global de erradicación del *Poliovirus*. En el caso de la tosferina, la aplicación de las campañas de vacunación ha permitido una reducción más que significativa de dicha enfermedad. Sin embargo, y a pesar de que se evitan millones de muertes cada año, actualmente se ha detectado un cambio epidemiológico que ha puesto de manifiesto la necesidad de una actualización de los protocolos de vacunación, tanto en la composición de las vacunas como en la pauta de administración.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Las enfermedades infecciosas son aquellas causadas por microorganismos patógenos como bacterias, virus, parásitos y hongos que pueden transmitirse al hombre, directa o indirectamente, desde un reservorio humano (enfermedades contagiosas), animal o medioambiental [1]. *Una enfermedad infecciosa refleja la interacción entre el patógeno y un sistema específico que nos defiende y protege frente a los microorganismos: el sistema inmunitario (SI)*. Si un patógeno logra superar nuestras defensas se produce la enfermedad, pero cuando las defensas evitan la proliferación del patógeno podemos o no padecer la enfermedad o superarla, llegando a un periodo de convalecencia, a partir del cual la recuperación puede ser total o dejar secuelas. Esta respuesta por parte del SI debe ser por tanto precisa en cuanto a cantidad y calidad.

El desarrollo del proceso inmunitario primario comienza con el reconocimiento del patógeno. El sistema inmune es capaz de diferenciar lo propio de lo extraño (tolerancia) lo que resulta vital para no dañar nuestro organismo. En primera línea, se encuentra la **inmunidad innata, cuya respuesta intenta frenar inicialmente la proliferación microbiana mediante el proceso de inflamación**, en la cual existe aumento de la permeabilidad capilar y migración de los leucocitos desde la sangre hacia la zona inflamada, donde el patógeno está produciendo el daño, ya que el

tejido infectado libera mediadores de inflamación. Los principales **mecanismos efectores de la inmunidad innata son:** en primer lugar las *barreras epiteliales* donde se sintetizan péptidos antibióticos, están presentes las células dendríticas que transportan los antígenos microbianos para posteriormente actuar como células presentadoras de antígeno (APC) y la presencia del anticuerpo IgM. El segundo mecanismo son las *células fagocíticas* en las que se contemplan los neutrófilos, primeras células en llegar desde la sangre al sitio de la infección y los diferentes macrófagos tisulares. Estos fagocitos actúan eliminando al patógeno mediante el proceso de fagocitosis y secretando una gran variedad de citoquinas. Otra función de los macrófagos es actuar como APCs procesando péptidos microbianos. Los linfocitos NK son capaces de lisar células infectadas, secretar citoquinas y activar macrófagos. Por último, la existencia de un conjunto de *proteínas efectoras*, destacando el alto potencial microbicida del sistema de complemento.

La destrucción de la mayoría de los patógenos requiere de la participación de la **inmunidad adaptativa como un mecanismo más específico y eficiente**. Dentro de la inmunidad adaptativa, los linfocitos T (LT) y B (LB) son las células implicadas y dependiendo del tipo de respuesta hablamos de inmunidad celular (principalmente mediada por LT) y humoral (mediada por LB y anticuerpos). **Para que se inicie la respuesta adaptativa, es necesario que se activen los linfocitos T vírgenes tras la presentación de antígeno por una APC.** El reconocimiento de los antígenos, presentados por las APCs, por los Linfocitos T se hace en los órganos linfoides secundarios, en la mayoría de los casos en los ganglios linfáticos, donde acuden las células T vírgenes, y se transforman en células efectoras; tras los fenómenos de expansión clonal y diferenciación, migran del ganglio linfático para entrar en la circulación y dirigirse hacia el foco inflamatorio.

La inmunidad celular comprende diferentes poblaciones de linfocitos T efectoras que ayudan al resto de células inmunitarias en la defensa: los T cooperadores mediante la liberación de citoquinas y los T citolíticos mediante la lisis de células infectadas.

La inmunidad humoral utiliza principalmente unas moléculas solubles que son transportados mediante el flujo sanguíneo a todo el organismo: **los anticuerpos (Ab)**. Estos anticuerpos son secretados por linfocitos B que en presencia del antígeno se transforman en células plasmáticas secretoras de distintos isotipos de inmunoglobulinas (IgM, IgA, IgE e IgG) [2,3,4].

Los linfocitos activados van a abandonar el ganglio en un proceso de recirculación en busca del antígeno. Durante una enfermedad infecciosa se produce la interacción entre los microorganismos y estas diferentes células y moléculas del sistema inmunitario. Dependiendo del tipo de patógeno se produce un tipo de respuesta inmunitaria mayoritariamente celular o humoral.

La resolución de la infección, implica que se ha generado una **respuesta inmunitaria protectora** (poblaciones concretas de LT y LB, y de anticuerpos de la especificidad adecuada frente al antígeno microbiano) que quedan en el organismo como memoria inmunológica. Para explicar el mantenimiento de estas células de memoria actualmente existen dos teorías válidas: una afirma que estas células de memoria no necesitan de una nueva exposición al antígeno debido a su lenta división y la otra defiende que los linfocitos se mantienen en constante estímulo debido a residuos antigénicos que aumenta su especificidad.

Por tanto, definimos la **memoria inmunológica**, como una respuesta de calidad y cantidad, ya que ante un nuevo contacto con el antígeno se produce una **respuesta inmune secundaria** rápida y eficaz. El objetivo de la vacunación es mimetizar mediante “antígenos microbianos” este tipo de respuesta inmunitaria de memoria para conseguir protección frente a subsecuentes contactos con el patógeno, evitando así la patología infecciosa [2,4].

La incidencia de las enfermedades infecciosas depende de la presencia de un determinado patógeno y la susceptibilidad de la población. El estudio de los factores que determinan la frecuencia y distribución de las enfermedades infecciosas en poblaciones humanas se denomina **epidemiología** [5]. Así, dependiendo del número de casos de una enfermedad en un país podemos hablar de enfermedad endémica o de epidemia. Una **enfermedad es endémica** si *“reina habitualmente, o en épocas fijas, en un país o comarca”*. Es una enfermedad recurrente pero controlada en una zona determinada, el número de personas afectadas es elevado pero no varía ni a lo largo del tiempo ni se expande demasiado geográficamente. Es decir son enfermedades con una **morbilidad constante**, entendiéndose como tal la *“proporción de personas que enferman en un sitio y tiempo determinados”*. Las enfermedades endémicas pueden cursar con brotes epidémicos, entendiéndose como **epidemia** *“enfermedad que se propaga durante algún tiempo por un país, acometiendo simultáneamente a gran número de personas”*. Una **enfermedad infecciosa se declara epidémica** cuando su **incidencia aumenta** de manera anormal en un período de tiempo determinado. Así, una enfermedad endémica se puede convertir en una epidemia si supera la cantidad de casos esperados, calculándose los valores a partir de los cuales se considera epidemia en función del nivel de endemia anterior [6]. Las cifras de afectados por una enfermedad han de actualizarse continuamente para estimar en la situación que se encuentran los países, en España este control epidemiológico lo realiza el Instituto de Salud Carlos III. Así los brotes acontecidos en España son declarados urgentemente por el médico que los detecta y trimestralmente desde las Comunidades Autónomas, consiguiéndose así una adecuada **vigilancia epidemiológica** [7].

Dada la incidencia e importancia de estas enfermedades por sus consecuencias, el mejor control de las enfermedades infecciosas es el establecimiento de una **profilaxis** adecuada, evitando

el contagio por contacto con el patógeno o con su reservorio; impidiendo la vía de trasmisión o aumentando la competencia inmunitaria del individuo susceptible. El método profiláctico por excelencia para el control de las enfermedades infecciosas es la **vacunación**, que consiste en introducir en el organismo un preparado vacunal que contiene el microorganismo modificado (desprovisto de patogenicidad) o una selección de antígenos. Los preparados vacunales conservan su capacidad antigénica para que el sistema inmune genere una respuesta protectora de memoria y si hay contacto con el patógeno se evite la enfermedad infecciosa [8].

La historia de la vaccinología ha estado unida a la de la microbiología desde Jenner y Pasteur, pioneros en descubrir que el mejor remedio para las enfermedades infecciosas era la prevención.

En este trabajo hemos seleccionado el estudio de las vacunas que han permitido disminuir la incidencia de dos importantes enfermedades infecciosas, contagiosas y de la infancia: la polio y la tosferina. La elección de estas enfermedades y el estudio de sus vacunas se debe a la importante mortalidad causada por la tosferina en lactantes y las significativas secuelas causadas por la polio.

La polio es una enfermedad infecciosa de la infancia (menores 3 años), contagiosa y que posee como único reservorio al hombre. Su recuperación deja importantes secuelas e incluso puede resultar mortal. El agente etiológico es un enterovirus de la familia *Picornaviridae*: **Poliovirus**. Engloba fundamentalmente tres serotipos PV-1, PV-2, y PV-3 con distinta incidencia: en países en desarrollo el PV-1 y el PV-2 y PV-3 en países desarrollados.

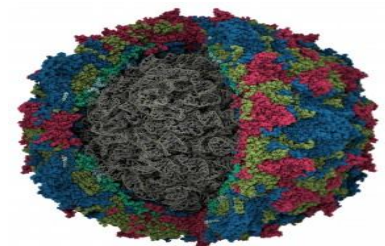


Figura 1 Microscopía del Poliovirus⁹

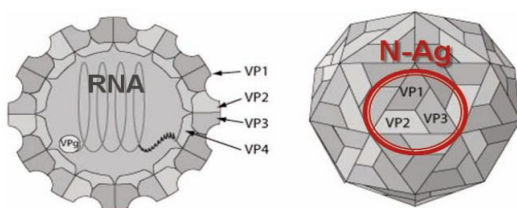


Figura 2 Estructura del virión del Poliovirus¹⁰

La estructura del virión consta de: genoma, el cual es una cadena simple de RNA (+) y está recubierto por una nucleocápsida compuesta por subunidades con función antigénica localizadas en la superficie del virión y cuya expresión es diferente según el serotipo viral [10].

Este virus penetra por la cavidad oral y llega al tracto gastrointestinal, cuyas células utiliza como diana. Dado que el virus reside en el tracto digestivo de las personas infectadas, puede propagarse de manera fecal-oral [11]. Ya en el interior de la célula infectada, el RNA del virus se traduce para dar lugar a una poliproteína cuyo procesamiento conduce a las diferentes proteínas codificadas por el virus. La replicación de su material genético permite la síntesis de más material proteico o su encapsidación para liberar nueva progenie viral [10].

El organismo en contacto con el *Poliovirus* desencadena una respuesta inmunitaria principalmente humoral mediante la activación de LB y consiguiente formación de anticuerpos, cuyo isotipo depende del estadio en el que se encuentre la infección. Inicialmente anticuerpos IgM y según avanza la respuesta inmunitaria se producen anticuerpos neutralizantes IgG de larga duración y de alta afinidad. A su vez, interviene una respuesta IgA secretora en mucosas, especialmente importante al ser el tracto digestivo la diana del virus. También se produce una respuesta inmunitaria celular, con la activación de clones citotóxicos capaces de lisar las células infectadas (respuesta Th1). El virus es capaz de evadir esta respuesta principalmente inhibiendo la activación de los Th1, impidiendo que estos activen linfocitos citotóxicos encargados la lisis de células diana infectadas [12].

Esta evasión de la respuesta inmunitaria explicaría la entrada al sistema nervioso central (SNC) del *Poliovirus* para la cual se manejan varias hipótesis. Podría darse por el paso directo de los viriones desde la sangre al SNC, por transporte axonal retrógrado, o a través de los monocitos o macrófagos infectados [10]. Cuando el virus se multiplica en el SNC y los músculos cuya nerviación ha sido destruida pierden la rigidez, se producen los cuadros de **parálisis flácida** que afectan generalmente a las piernas. Las parálisis establecidas progresan durante unos 6-7 días y se estabilizan alrededor del mes. Se inicia entonces la fase de recuperación, que puede prolongarse de 9 a 12 meses, seguida **de una fase de secuelas** y lesión permanente en dos tercios de los casos [13]. El 0.5% de los infectados desarrollarán la enfermedad paralítica que afecta al cerebro y la médula espinal, pero la mayoría de infecciones cursan con replicación viral asintomática con síntomas similares a una gripe. La afectación bulbar (tronco y los músculos del tórax y abdomen), forma más grave de la enfermedad, causa dificultades en la deglución y el habla y reduce la capacidad respiratoria. **Un 5-10% de los infectados por esta parálisis fallecen por fallo respiratorio** [14]. En la mayoría de los afectados por esta enfermedad puede desarrollarse un **síndrome post polio no contagioso** (síntomas motores que aparecen 15-40 años después de la enfermedad) [15].

La tosferina es una enfermedad respiratoria infecciosa de la infancia, contagiosa y cuyo único reservorio es el humano. Es autolimitada, de declaración obligatoria y su agente causal es una Beta-Proteobacteria, *Bordetella pertussis*. Un pequeño cocobacilo capsulado, Gram- negativo, aerobio estricto, catalasa positivo, ureasa negativo y nutricionalmente exigente [16]. En su estructura cuenta con numerosos factores de virulencia que son los mecanismos que el microorganismo posee para poder colonizar el organismo, invadir los tejidos y provocar enfermedad. Estos están condicionados por el mecanismo de modulación transcripcional que le permite variar la expresión de estos factores según el momento de la enfermedad infecciosa [17]. Su contagio se produce a través del contacto con secreciones respiratorias contaminadas.

Bordetella pertussis coloniza el tracto respiratorio y se adhiere preferentemente a la superficie epitelial ciliada de la tráquea y los bronquios, aunque también se une a las células no ciliadas. Interfiere sobre la acción ciliar pero sin invadir la mucosa. Esta unión está mediada fundamentalmente por una proteína de la superficie celular, la hemaglutinina (FHA), que favorece la adhesión. En este paso del proceso infeccioso también intervienen la pertactina, las fimbrias y la toxina pertussis. Este último factor de virulencia es especialmente importante ya que retrasa el reclutamiento de los neutrófilos en el sitio de la infección y disminuye la expresión de moléculas del MHC (Complejo Mayor de Histocompatibilidad), reduciendo la respuesta adaptativa y promoviendo la infección.

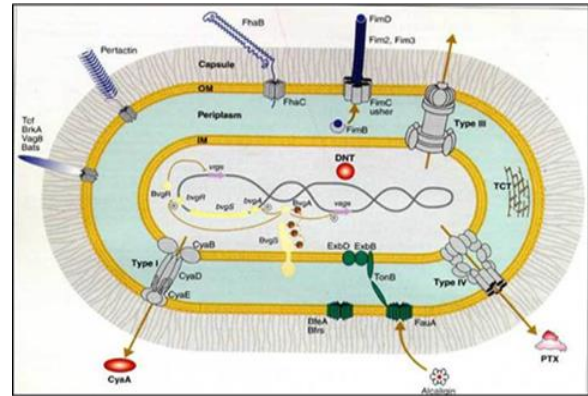


Figura 3 Factores de virulencia de *B. pertussis* ¹⁸.

Durante la colonización del tracto respiratorio *B. pertussis* produce otras toxinas y sustancias que irritan las células epiteliales (toxina dermonecrótica y citotoxina traqueal) y así provoca tos y linfocitosis. La citotoxina traqueal también produce ciliostasis, lo que altera la defensa mucociliar. Aparecen zonas de necrosis en el epitelio e infiltración polimorfonuclear, inflamación peribronquial y neumonía intersticial. Los bronquios más pequeños se obstruyen a causa del moco y producen atelectasia y disminución de la oxigenación, lo que determina la aparición de convulsiones. Por último, las toxina pertussis y adenilatociclasa junto con la FHA, impiden la fagocitosis productiva por parte de los macrófagos, permitiendo la supervivencia intracelular y favoreciendo la multiplicación bacteriana en el tracto respiratorio [19,20].

La respuesta inmunitaria adaptativa intenta controlar el proceso infeccioso potenciando la respuesta celular de tipo Th1 y la síntesis de anticuerpos opsonizantes para así favorecer la fagocitosis y el potencial microbicida de los macrófagos mediante la producción de radicales oxidantes [17].

Las **manifestaciones clínicas** de la tosferina son el reflejo de la destrucción del epitelio respiratorio debido al crecimiento microbiano hasta que el SI logra controlar la infección. Hecho que no resulta fácil por los diferentes mecanismos de evasión de esta bacteria.

La tosferina se caracteriza por una fase sintomática que se puede dividir en tres estadios. El primero es la *fase catarral* cuyos síntomas son lagrimeo o tos suave. Pero esta tos empeora tanto en frecuencia como en magnitud y desemboca en la *fase paroxística* donde se producen ataques de tos repetidos con cinco o más expectoraciones violentas durante una expectoración simple (quintas de tos) y termina en una intensa inspiración cuyo sonido da nombre a la enfermedad. La cianosis, el

lagrimeo o los vómitos suelen acompañar a este síntoma principal. Por último se llega a una *fase de convalecencia* en la cual las manifestaciones van disminuyendo y la recuperación puede ser completa sin dejar secuelas, pero son comunes la aparición de **complicaciones** como las convulsiones, encefalopatías e infecciones bacterianas que causan neumonías. Estas complicaciones unidas a la leucocitosis causada por la tos convulsiva explica la mortalidad asociada a los niños infectados en los primeros meses de vida, donde la infección es muy severa [21,22].

Debido a que tanto la polio como la tosferina poseen unos cuadros clínicos severos, incluso mortales, sobre todo en los lactantes, la prevención es el mejor método para evitar la enfermedad. La creación de la vacuna para la tosferina en la década de los cuarenta y la vacuna de la polio en 1955 supuso un cambio epidemiológico esencial en el desarrollo de ambas enfermedades en años posteriores, cuya repercusión llega hasta nuestros días.

OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es la comparativa entre los tipos de vacunación que han sido aplicados a lo largo de la historia para la prevención de la tosferina y la prevención y erradicación de la polio, evaluando su efectividad, ventajas e inconvenientes y la situación epidemiológica actual de ambas enfermedades de la infancia.

En concreto, los objetivos de este trabajo son:

1. 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 instauración.
2. Comparativa entre los tipos de vacunas existentes para ambas enfermedades, evaluando sus ventajas y desventajas.
3. Análisis de la situación epidemiológica actual de la polio, evaluando los motivos que llevarán a su erradicación en los próximos años.
4. Análisis de la situación epidemiológica actual de la tosferina.
5. Estudio del cambio tipológico y pautas de estas vacunas desde la implantación del calendario vacunal en España hasta la situación actual.

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica de distintos artículos y revistas científicas de consulta on-line encontradas en Google académico y PubMed, así como libros sobre inmunología procedentes de la biblioteca del departamento de Microbiología de Farmacia UCM y bases de datos: WHO (World Health Organization), CDC (Centers for Disease Control and Prevention), Instituto de Salud Carlos III, CAV (Comité Asesor de Vacunas) y AEP (Asociación Española de Pediatría).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

“Se entiende por **vacuna** cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos. Puede tratarse de una suspensión de microorganismos muertos o atenuados, o de productos o derivados de microorganismos. El método más habitual para administrar las vacunas es la inyección, aunque algunas se administran con un vaporizador nasal u oral” [23].

A través de la vacunación conseguimos una **inmunidad individual**, pero si la vacunación se aplica de forma sistemática se consigue una inmunización colectiva. Si este porcentaje de vacunados resulta lo suficientemente elevado se produce el fenómeno de **inmunidad de grupo** en el cual la población de un lugar está protegida frente a una determinada enfermedad infecciosa debido a la presencia de suficientes individuos inmunes a ella. Por lo tanto el objetivo de la vacunación sería alcanzar una **cobertura vacunal** adecuada, es decir, un porcentaje de población vacunada suficiente para bloquear la transmisión de una enfermedad infecciosa [2,4].

POLIOMIELITIS

1. Importancia de la vacunación de la polio en la morbi-mortalidad mundial y española desde su instauración.

Los casos de poliomiélitis han disminuido a nivel mundial en más de un 99%, de los 350 000 estimados en 1988 a los 74 notificados en 2015. Esta reducción es la consecuencia de los esfuerzos mundiales por erradicar la enfermedad.

Actualmente, la poliomiélitis es endémica en solo dos países (Afganistán y el Pakistán), en comparación con los 125 países endémicos que había en 1988. *Mientras haya un solo niño infectado, los niños de todos los países corren el riesgo de contraer la poliomiélitis.* Si no se erradica en estos últimos reductos restantes, se podrían producir hasta 200 000 nuevos casos anuales en 10 años en todo el mundo.

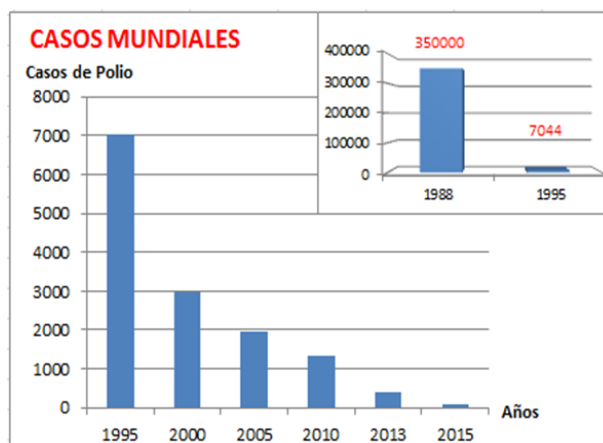


Figura 4 Descenso de casos de polio a nivel mundial²⁵.

De la misma forma, en España el descenso de los casos de polio fue acusado, la OMS refleja cifras desde 1980 donde hubo 17 casos. Desde los años 90 se considera a España un país libre de polio [24,25].

El uso de la vacunación ha resultado vital para la disminución de la incidencia de esta enfermedad, pero, ¿qué tipo de vacunas han sido las empleadas para esta misión? Dos investigadores, Salk y Sabin, pusieron en marcha sus proyectos para conseguir vacunas efectivas frente al *Poliovirus*.

2. Comparativa entre los tipos de vacunas existentes para la polio, evaluando sus ventajas y desventajas.

En 1955, Jonas Salk consiguió autorización para la aplicación de la Vacuna Inactivada frente a los tres serotipos de *Poliovirus* (VPI) [10]. La creación de este tipo de vacunas consiste en la inactivación (muerte) del microorganismo causante de la enfermedad a través de agentes químicos, calor o radiación. Estas preparaciones son más estables y seguras ya que no pueden revertir pero estimulan una respuesta inmunitaria más débil haciendo necesarias diferentes dosis y dosis de refuerzo para mantener la inmunidad, lo que las hace inconvenientes en zonas donde no se tiene un acceso regular a los servicios de salud [26]. Para estimular una mejor respuesta inmunitaria se utilizan los adyuvantes, que son aquellos que incorporados al antígeno o inyectados simultáneamente con él, hacen más efectiva la respuesta inmune y por lo tanto la vacuna. Para ciertos grupos de población como son recién nacidos, ancianos y personas inmunocomprometidas cuyo SI está debilitado, este tipo de producción resulta la mejor opción [27].

En el caso de la vacuna de Salk, su composición deriva de cepas salvajes seleccionadas de los tres serotipos de WTP (Wild Type Poliovirus) inactivadas con formalina, cuya potencia inmunogénica fue aumentada en 1970. Entendiéndose como cepa salvaje aquella que circula en la naturaleza. Sus ventajas derivan de su modo de obtención ya que al no ser una vacuna "viva", no conlleva ningún riesgo de parálisis asociada a la vacuna y no se han observado reacciones adversas sistémicas graves. La VPI puede estar formulada como una combinación de vacunas con otros antígenos (Difteria, Tétanos, *Pertussis* - DTP, *Haemophilus influenzae* tipo b- Hib y *Virus de la Hepatitis B* - VHB) y la primovacunación consta de 3 dosis en las semanas 6, 10 y 14, que induce de forma efectiva (83%-100%) inmunidad humoral, con producción de anticuerpos neutralizantes específicos frente a *Poliovirus* en el suero [10,12]. Sin embargo presenta algunas desventajas ya que es menos efectiva de lo que sería una vacuna atenuada. Confiere inmunidad mediada por IgG en el torrente sanguíneo, lo cual previene el progreso de la infección a una viremia y protege a las neuronas motoras eliminando el riesgo de la polio bulbar y del síndrome post polio. Pero no otorga protección a nivel de la mucosa del intestino, pudiendo las personas así vacunas contagiarse con WTP que se multiplicaría en el intestino y excretaría en heces, con el riesgo continuo de circulación. Además esta vacuna resulta cara y requiere para su aplicación condiciones estériles y personal sanitario entrenado, condiciones que no se reúnen en países en desarrollo [14,28].

En abril de 1955 comenzó su aplicación en Estados Unidos y la primera etapa de vacunación contra la poliomielitis en España se tendría que haber iniciado en 1956 pero esto no ocurrió así, pues la vacuna solo estuvo disponible para un porcentaje reducido de la población, posponiendo uno de los objetivos de la vacunación como es su disponibilidad universal [29].

Con esta situación, en el año 1961 el Dr. Sabin comercializaba la vacuna oral (VPO). Esta vacuna por su forma de obtención se engloba dentro de las vacunas vivas atenuadas [10]. Contiene microorganismos vivos atenuados para así provocar una respuesta inmunológica similar a la infección natural sin causar enfermedad y su protección es de larga duración a pesar de las bajas dosis administradas. Son de fácil fabricación especialmente en virus por su pequeña cantidad de genes que permiten controlar rápidamente sus características. La atenuación en este caso se produce por pases en cultivos celulares poco apropiados que hacen que los virus se debiliten en su intento de adaptación con respecto a su medio natural. Pero existe la posibilidad de que el microorganismo pueda revertir a su forma virulenta resultando inadecuadas en personas con trastornos del sistema inmune [26].

La vacunación VPO consiste en la administración de los tres serotipos de *Poliovirus* (VP-1, VP-2, VP-3) atenuados por vía oral. Muchas son sus ventajas ya que su administración no requiere personal especializado ni condiciones estériles. Además es una vacuna segura, barata y eficaz. Induce inmunidad de larga duración pero existiendo una competencia entre los tres serotipos que se traduce en protección con diferente eficacia para cada tipo siendo más eficaz contra el tipo 2. Se suelen administrar tres dosis ya que producen inmunidad en más de 95% de los receptores, esta inmunidad es de tipo IgA secretora en mucosas, muy similar a la que produciría el curso normal de la enfermedad, lo que evita la multiplicación del virus y por lo tanto la enfermedad. Durante varias semanas después de la vacunación, el virus vacunal que es aquel empleado en la fabricación de la vacuna, se replica en el intestino, se excreta en las heces, y se puede propagar a otras personas en contacto cercano. Esto significa que en las zonas donde la higiene y el saneamiento son insuficientes, se puede dar una inmunización de personas no vacunadas, lo que resulta muy ventajoso ya que parte de la población se inmuniza de manera indirecta [14,28].

Como desventaja encontramos que en casos extremadamente raros, 1 de cada 2,4 millones de dosis distribuidas y de manera más frecuente una vez aplicada la primera dosis VPO, el virus vacunal puede revertir a su forma neurovirulenta y causar poliomielitis paralítica asociada a la vacuna (PPV). Muchas veces esto hecho se ha asociado con la inmunodeficiencia, que puede actuar como desencadenante. Esto es conocido y aceptado por la mayoría de los programas de salud pública en el mundo, porque sin la VPO, cientos de miles de niños sufrirían esta enfermedad y sus posteriores secuelas. La mutación que transforma las cepas vacunales en virulentas puede llevar también a una reversión de la enterovirulencia, lo que provoca un incremento de la transmisibilidad y desencadena brotes de *Poliovirus* circulantes derivados de la vacuna (PVDV). En España se realizó la primera campaña nacional de vacunación contra la polio en Noviembre de 1963, utilizando la vacuna oral [30].

Tanto la VPI como la VPO con sus ventajas e inconvenientes han provocado un descenso absoluto del número de casos de poliomielitis, por eso conviene analizar cuál es la situación epidemiológica actual.

3. *Análisis de la situación epidemiológica actual de la polio, evaluando los motivos que llevarán a su erradicación en los próximos años.*

Respecto a la situación mundial, en 2014 y a pesar de las medidas profilácticas, tres eran los países aún endémicos de polio: Nigeria, Afganistán y Pakistán pero los avances llevados a cabo con la vacunación llevaron a que la OMS declarara en septiembre de 2015 a Nigeria país no endémico de polio gracias al uso de la VPO con la que se alcanzó una cobertura del 64%. En los últimos 12 meses se han notificado 86 casos de polio producidos por WTP tipo 1 y 20 casos de polio producidos por *Poliovirus* derivados de la vacuna (PVDV) tipo 1 y tipo 2. Por lo tanto España actualmente no registra casos de polio [25,32].

La erradicación de la polio es posible ya que **este virus** reúne todos los factores necesarios para ser eliminado de la circulación: solo afecta a humanos sin reservorio animal y el virus solo sobrevive en el ambiente durante un periodo corto de tiempo sin variación antigénica. Además **existe una vacuna eficaz**, segura y barata que provoca **inmunidad duradera (para toda la vida)** y la **cobertura vacunal** necesaria para interrumpir la transmisión viral toma valores accesibles en torno al 95% por ser el *Poliovirus* de transmisión fecal-oral. En mayo de 1988 la Asamblea Mundial de la Salud aprobó el objetivo de erradicar la polio en el mundo para el año 2000, lo que implica tanto la ausencia de enfermedad como del *Poliovirus* que la causa, pero el objetivo no se cumplió a pesar de estar la cobertura vacunal entre un 80 y un 90%, cifras que en un principio se creyeron suficientes. Se espera que la transmisión se detenga en 2016 y que la Certificación de Erradicación mundial se obtenga en 2019, ya que se necesitan 3 años sin detección de casos por WTP para asegurar la erradicación. La desaparición de los distintos serotipos del WTP ha ocurrido de manera paulatina, así desde 1999 el serotipo 2 no ha sido aislado en ningún lugar del mundo y el serotipo 3 desde 2012.

España elaboró en 1996 el Plan Nacional de Erradicación de la Poliomielitis, que incluye un Sistema de Vigilancia de Parálisis Flácida Aguda, la Aplicación de Programas de inmunización rutinaria, Días Nacionales de Inmunización para completar los programas de inmunización rutinaria y Actividades de inmunización "puerta a puerta" cuando los casos de polio estén muy limitados a determinadas áreas geográficas. Los últimos casos autóctonos de poliomielitis detectados en nuestro país fueron un brote en 1987-88 en Andalucía y dos casos de polio en 1989, uno importado de Mauritania y el segundo compatible con polio asociado a la vacunación [31,32].

Los avances en la erradicación de la polio condicionan la actual pauta vacunal: la VPO ha sido utilizada de manera rutinaria como método de contención en todos los países hasta que el riesgo de poliomielitis paralítica asociada a la vacuna oral se ha considerado mayor que el riesgo de virus salvaje importado. Por eso es usada en brotes y países endémicos. Pero una vez la polio se elimina de una región se necesitan actividades para minimizar el riesgo de reintroducción de *Poliovirus* y la aparición de casos derivados de PVDV, en su mayoría por el PV-2. Lo que según las indicaciones de la OMS se consigue mediante el reemplazo de la VPO trivalente por: VPO bivalente (VP1-VP3) o monovalente (VP1 o VP3), como se lleva haciendo desde 2005 en India o Egipto. Específicas frente a estos serotipos y con una menor excreción de virus vacunales. O cambiando a la VPI controlando el manejo de WTP necesario para su elaboración [32,33]. Nuevas investigaciones enfocan el desarrollo de una vacuna inactivada a partir de cepas atenuadas de Sabin, eliminándose los virus salvajes en la producción y resultando mucho más seguro [14].

La mayoría de países europeos ya aplican la VPI ya que se consideran libres de polio, pero dado que el cambio VPO-VPI se hace paulatinamente, algunos como Armenia o Macedonia siguen haciendo uso exclusivo de la VPO y otros (Albania, Turquía o Polonia) contemplan una pauta combinada la VPI /VPO en sus calendarios vacunales. España en el año 2004, ya libre de polio, cambió la VPO por una pauta de 3 dosis de primovacuna y un recuerdo de VPI. Generalmente a los 2, 4, 6 y 18 meses, pero como la sanidad está transferida a las Comunidades Autónomas, en Asturias la aplicación de la dosis de recuerdo es a los 6 años al igual que en Navarra cuando los niños nacidos en 2016 cumplan los 6 años [34].

A pesar de los esfuerzos llevados a cabo por las instituciones para conseguir la erradicación de la poliomielitis, es necesario eliminar el WTP de los países endémicos, lo cual resulta complicado por su situación de guerra y una vez en la era post-polio continuar con la vacunación adecuada a las características de este periodo hasta completar la erradicación.

TOSFERINA

1. Importancia de la vacunación de la tosferina en la morbi-mortalidad mundial y española desde su instauración.

Antes de que se dispusiera de vacunas efectivas en la década de 1940, la tosferina era una de las enfermedades infantiles más comunes en todo el mundo [35]. Se calcula que *B. pertussis* causaba 20-40 millones de casos al año y una mortalidad estimada de 200.000-400.000 personas/año, en su mayoría niños, por sus mayores factores de riesgo (enfermedades intercurrentes o prematuridad).

La OMS contempla los datos reportados a partir de 1980, en el cual se notificaron 1968363 casos en 134 países, dándose una disminución progresiva gracias a la vacunación en los años posteriores: en 1990, 442492 casos (145 países), en 2000, 190375 casos (122 países) y en 2010, 160710 casos

(103 países). Pero a partir de esta fecha se produce un repunte de casos, 172940 casos (85 países) en 2014. Los últimos datos publicados en mayo de 2016, reportan un pequeño descenso en 2015 dándose 115918 (74 países), seguramente debido a las nuevas pautas de vacunación aplicadas. Esta situación se refleja igualmente en España donde se pasó de los más de 50.000 casos en 1980 a unos cientos de casos en los inicios del siglo XXI, hasta 2010 donde se produjo un repunte que dura hasta nuestros días (2000-3000 casos/año) [36].

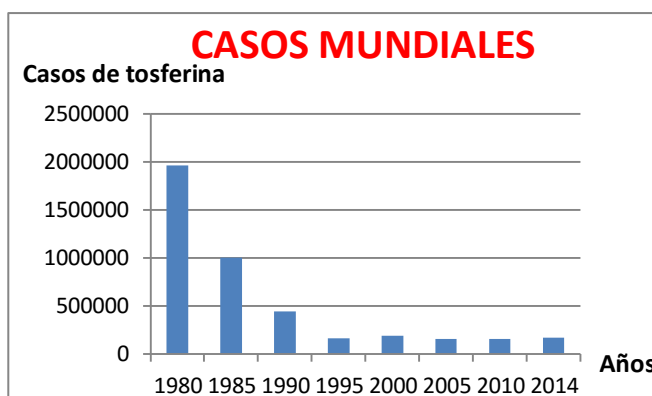


Figura 5 Descenso de casos de tosferina a nivel mundial³⁶.

2. Comparativa entre los tipos de vacunas existentes para la tosferina, evaluando sus ventajas y desventajas.

El elevado número de infectados y sus fatales consecuencias en los niños menores de 6 meses, impulsaron en los años 40 el desarrollo de la primera vacuna contra esta enfermedad, la **vacuna inactivada de células enteras (Pw)**. Cuya obtención se basan en el cultivo de *B. pertussis* hasta alcanzar una concentración crítica de bacterias que expresan los factores de virulencia encargados de la adhesión, para posteriormente inactivarlas con calor, formaldehído y otros procedimientos químicos [37]. Utilizando sales de aluminio como adyuvante, tan importantes como en la VPI.

Estas vacunas poseen numerosas ventajas: otorgan una protección de mayor duración que las vacunas de antígenos purificados, y eliminan la bacteria con una mayor prontitud. Desde su creación se combinaron con el tétanos y la difteria (DTPw) pero hoy en día este complejo también se combina con Hib y VHB. Estimulan una respuesta inmune similar a la de la infección natural (Th1) recomendándose una pauta de 3 dosis para la primovacunación y una dosis de refuerzo [35].

Una de sus desventajas es que no evitan la colonización nasofaríngea pero la principal, que marcó el desarrollo de vacunas posteriores, son sus numerosos efectos adversos que van desde reacciones leves (1 de cada 2 a 10 dosis administradas) como dolor local en el lugar de la inyección y fiebre, a reacciones graves como la encefalopatía y muerte en 1 de cada 310000 vacunados desencadenadas principalmente por el **LPS** presente en las bacterias Gram-negativas el cual actúa como endotoxina [17]. Esto se tradujo en un menor nivel de confianza en este tipo de vacuna y a pesar de que en 1974 se había introducido en el Programa Ampliado de Inmunización (EPI) su aplicación se retiró en algunos países como Inglaterra, Gales, y Japón produciéndose entre 1977 y 1979 una epidemia en los tres países que concluyó con 113 muertes en Japón y 40 en Gales [38].

Por tanto se hizo necesaria la creación de una nueva vacuna que eliminase el LPS de la composición vacunal y subsanase las desventajas de la Pw.

Esta nueva vacuna fue la **vacuna acelular (Pa)** que por su forma de fabricación es una vacuna de antígenos purificados que son aquellos que mejor estimulan la respuesta inmunitaria protectora. Su producción puede seguir dos procedimientos: el crecimiento microbiano y posterior purificación de los factores de virulencia o la obtención mediante tecnología de ADN recombinante utilizando sistemas como levaduras para la expresión de genes de antígenos necesarios para la protección. En el caso de bacterias que segregan toxinas, como es el caso de *B. pertussis*, una vacuna con toxoides puede ser la respuesta ya que las toxinas se pueden inactivar tratándolas con formalina, una solución de formaldehído y agua esterilizada y así el sistema inmune aprende a combatir la toxina natural produciendo anticuerpos que la atrapan y bloquean. Los intentos de creación de este tipo de vacuna se remontan a los años 1940-1950 pero no fue hasta la década de 1970 cuando se consiguió desarrollar las primeras vacunas Pa de antígenos copurificados, esencialmente la toxina pertussis (TP) y la hemaglutinina filamentosa (FHA). Posteriormente se desarrollaron varias posibilidades de vacunación que incluían de 1 a 5 antígenos, incluyendo en todas ellas la forma detoxificada de la toxina pertussis. Así podemos tener **un solo componente** (TP detoxificada por manipulación genética), **dos componentes** (TP + FHA), **tres componentes** (TP + FHA + PRN) y **cinco componentes** (los 3 anteriores + FIM 2 y 3). Se ha establecido como la situación más óptima aquellas vacunas acelulares que contienen entre 3 y 5 componentes [37,39].

Su principal ventaja es que contrarresta el motivo por el cual la Pw había sido eliminada de muchos países ya que al estar compuestas solo por los antígenos necesarios para desarrollar la inmunidad, la posibilidad de desarrollar reacciones adversas es mucho menor, solo pudiendo cursar con inflamación en la zona de administración. Lo que queda reflejado en el hecho de que muchos países desarrollados sustituyeran la Pw por la Pa a partir de 1981. Generalmente se administra en combinación con los toxoides de difteria y tétanos (DTPa), pero también se pueden incluir en combinación con Hib, VHB y VPI. Se recomiendan 3 dosis de primovacuna así como 1 o 2 dosis de refuerzo [35].

La utilización de un alto número de dosis tanto de primovacuna como de recuerdo es debido a que este tipo de vacunas protegen durante un periodo de tiempo menor que las Pw y estimulan el SI de manera diferente a lo que ocurre en la infección natural, haciéndolas menos eficaces. Esta es su principal desventaja, aunque existen otras tales como que tampoco evitan la colonización nasofaríngea y su coste resulta elevado haciendo difícil su aplicación fuera de Europa y EEUU.

Aquellos países desarrollados que pudieron asumir el coste de la Pa procedieron a incluirla en sus calendarios vacunales eliminando las pautas con Pw y por lo tanto los efectos adversos derivados de su uso.

3. *Análisis de la situación epidemiológica actual de la tosferina*

Como hemos visto hasta ahora el uso de la vacunación ha sido vital para la disminución de la incidencia de tosferina, pero, ¿es esta enfermedad erradicable al igual que la polio? Con las vacunas actuales es difícilmente erradicarle ya que aunque solo afecta a humanos, y el virus sobrevive en el ambiente durante un periodo corto de tiempo, este sufre **variación antigénica**. Y por lo tanto las vacunas existentes hoy en día **ni son completamente eficaces ni provocan una inmunidad duradera (para toda la vida)**. Además debido a que el contagio es respiratorio, se necesitaría una **cobertura vacunal** cercana al 100% para detener la transmisión, cifra de difícil obtención [18,35].

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 172940 casos en 85 países en 2014.

En España, primero con el uso de la DTPw y posterior cambio a la DTPa, las coberturas de vacunación aumentaron progresivamente y desde 1998 se mantienen superiores al 95%, sin embargo, entre 1998 y 2013 se describen 4 periodos epidémicos: 1998-2001, 2002-2005, 2006-2009 y 2010-2013, por lo que la tosferina se considera una **enfermedad reemergente** [40]. Esto se debe a la variación en la composición antigénica de la *B. pertussis*, en zonas de elevada cobertura vacunal. Esta variación fenotípica cursa con frecuencia con la ausencia de PRN y en menor proporción con carencia de FHA y PT no afectando a su virulencia pero haciéndolas muy invasivas [41]. Además ninguna de las vacunas evita la colonización nasofaríngea ni por lo tanto el contagio. Esto acompañado de una mayor accesibilidad a la notificación de casos [37] y la disminución de la inmunidad provocada por el paso del tiempo al usar fundamentalmente la vacuna Pa, ha desembocado en un cambio epidemiológico que resulta en un aumento de la incidencia y en una alteración de la distribución de los casos de tosferina por grupo de edad, haciendo de los adolescentes y adultos un grupo susceptible [35]. La tasa de hospitalización por tosferina, como indicador de gravedad de la enfermedad, presenta las mismas ondas epidémicas que la incidencia, aunque las oscilaciones son más discretas.

Hasta 2010 la incidencia de esta enfermedad había sido inferior a 2 por 100.00 habitantes, excepto en picos epidémicos, pero a partir de entonces se observa un progresivo aumento del número de casos. Los datos del 2014 muestran un ascenso en el número de casos notificados en todas las Comunidades Autónomas (CCAA), y sitúan la incidencia en 7,17 casos por 100.000

habitantes, pero destacan por sus máximos alcanzados País Vasco, Cataluña, Comunidad Valenciana y la Rioja. La tosferina está aumentando en todos los grupos de edad pero lo preocupante, por su gravedad, es la **enfermedad en los lactantes**, donde el aumento de la incidencia ha sido más acusado, ya que hasta los dos meses no se les puede vacunar y la inmunidad de grupo que les protegía, ha disminuido. Según los registros del Instituto Nacional de Estadística (INE), desde el año 2000 las muertes por tosferina ocurrieron en niños menores de 3 meses, salvo una muerte en una mujer adulta. En el periodo de tiempo comprendido entre 2010 y 2015, los Servicios de Vigilancia Epidemiológica (SV) de 18 comunidades autónomas recogieron 28 fallecimientos por tosferina, todos en menores de 3 meses [40].

Todas las Comunidades Autónomas españolas usan la vacuna Difteria- Tétanos- *Pertussis acelular* (DTPa) administrando 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses como primovacunación y dosis de recuerdos en las que existe variación. En la mayoría de comunidades se da una dosis de DTPa a los 18 meses y otra de Tdpa (de carga antigénica menor) entre los 5 y los 6 años pero en Cataluña este último recuerdo se acepta que sea con DTPa. Melilla añade un recuerdo más con Tdpa a los 14 años, y Navarra y Asturias eliminan el recuerdo de los 18 meses pero esta última CCAA pone la Tdpa a los 13 años [34].

Actualmente y con el objetivo de mejorar el control de la enfermedad en los lactantes, se está revisando el programa nacional de vacunación frente a tosferina y se incluye una **pauta de vacunación con Pa (Tdpa) en el tercer trimestre de gestación de las embarazadas**. Este uso es seguro, eficaz y tiene un alto impacto en la morbi-mortalidad de los neonatos ya que la inmunización se produce tanto por una transmisión directa de anticuerpos como por la reducción de la probabilidad de contagio en el parto. En España esta medida se ha puesto en marcha en la mayoría de CCAA [40,42].

Estudio del cambio tipológico y pautas de las vacunas desde la implantación del calendario vacunal en España hasta la situación actual.

La necesidad de una profilaxis vacunal frente a la polio y la tosferina junto con las ventajas e inconvenientes observadas conforme las vacunas se fueron aplicando, hace necesaria una revisión anual del calendario vacunal para adaptarse a las nuevas necesidades epidemiológicas y avances científicos. En España la implantación del primer calendario ocurrió en el año 1975 y desde entonces muchas han sido las modificaciones ocurridas tanto en el tipo de vacunas empleadas como en las pautas aplicadas tal y como se refleja en la siguiente tabla [34,43]:

Tabla 1 Tipos y pautas de vacunación de la polio desde sus inicios hasta la actualidad. La línea roja representa el cambio en el tipo de vacuna^{34, 43}.

AÑO	POLIOMIELITIS		TOSFERINA	
	VACUNA	PAUTA	VACUNA	PAUTA
1975-80	VPO	3m ¹ ,5m,7m,6a ² ,14a	DTPw	3m,5m,7m
1996	VPO	2m,4m,6m,15-18m,6-7a	DTPw	2m,4m,6m,15-18m
2003	VPO	2m,4m,6m,15-18m,4-6a	DTPw	2m,4m,6m,15-18m,4-6a *
2004	VPI		DTPa	2m,4m,6m18m,6a
2016	VPI	2m,4m,6m18m	DTPa	2m,4m,6m18m (dTpa 6a)

¹m, meses.

²a, años.

*A elección de las CCAA aplicar DTPw o DT.

El análisis histórico de la polio y la tosferina realizado en este trabajo refleja que la vacunación es un importante método profiláctico para evitar estas enfermedades infecciosas y sus consecuencias y demuestra que la vacunación generalizada de la población hace de los países un lugar más seguro en lo referido a enfermedades infecciosas.

CONCLUSIONES

- Los avances en microbiología y en los estudios de las enfermedades infecciosas y desarrollo de vacunas, método preventivo siempre a la vanguardia, se han producido de manera conjunta a lo largo de la historia.
- Las dos vacunas aplicadas tanto para la polio como para la tosferina han conseguido una disminución significativa de la incidencia de estas enfermedades: 99% en el caso de la polio y 90% en el caso de la tosferina.
- Las vacunas aplicadas como medida preventiva frente a la polio (VPI-VPO) resultan complementarias y su uso ha contribuido de manera importante a que esta enfermedad se encuentre en vías de erradicación.
- Actualmente solo son dos los países endémicos de polio: Afganistán y Pakistán. España es declarada libre de polio en 1990.
- La historia de las vacunas frente a la tosferina ha puesto de manifiesto la necesidad de mejorar en cuanto a eficacia y seguridad estos métodos preventivos, pero no eliminarlos.
- El repunte de los casos de tosferina a partir del 2010, de especial gravedad en menores de 6 meses, ha propiciado la revisión de la pauta vacunal, aplicándose una nueva dosis a las embarazadas con la finalidad de proteger a los lactantes.

- Existe la necesidad de ajustar los calendarios vacunales a las nuevas necesidades epidemiológicas. España implantó el calendario de vacunación en 1975, el cual ya incluyó pautas frente a polio y tosferina. Este se ha ido adaptando según la situación epidemiológica del momento produciéndose en 2004 el cambio VPO-VPI y Pw-Pa que perdura hasta la actualidad.

Los resultados de este trabajo reflejan la necesidad de investigación enfocada a mejorar las vacunas existentes en cuanto a eficacia y seguridad o creación de unas nuevas aplicando los últimos avances científicos, ya que es una disciplina siempre en auge. Al igual que resulta necesaria la aplicación de campañas de concienciación a cargo de las instituciones que promuevan el uso de la vacunación como medida profiláctica por excelencia frente a las enfermedades infecciosas.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS | Enfermedades infecciosas [Internet]. Who.int. 2016 [cited 30 May 2016]. Available from: http://www.who.int/topics/infectious_diseases/es/
2. Regueiro J, López Larea C, González Rodríguez S, Martínez Navas E. Inmunología. 4th ed. Madrid: Médica Panamericana; 2010.
3. Parham P. Inmunología. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006.
4. Brandan N, Aquino Esperanza J, Codutti A. Respuesta Inmunitaria [Internet]. 1st ed. Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina - UNNE; 2007 [cited 25 May 2016]. Available from: <http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/inmunitaria.pdf>
5. History « IEA [Internet]. ieaweb.org. 2016 [cited 30 May 2016]. Available from: <http://ieaweb.org/about-iea/history/>
6. ASALE R. endemia, morbilidad, epidemia [Internet]. Diccionario de la lengua española. 2016 [cited 22 May 2016]. Available from: <http://dle.rae.es/?id=FC9lpuY> <http://dle.rae.es/?id=Pmpl63u> <http://dle.rae.es/?id=Fw3BQCP>
7. Brotes [Internet]. Isciii.es. 2016 [cited 22 May 2016]. Available from: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/brotes.shtml>
8. ¿Qué es la vacunación? | Bienvenido a Sanofi Pasteur [Internet]. Sanofipasteur.com.ar. 2016 [cited 22 May 2016]. Available from: <http://www.sanofipasteur.com.ar/principios-de-la-vacunacion/i-que-es-la-vacunacion-i>
9. Poliovirus silently (and not so silently) spreads [Internet]. Virology.ws. 2016 [cited 30 May 2016]. Available from: <http://www.virology.ws/2013/07/23/poliovirus-silently-and-not-so-silently-spreads/>
10. Fernández-Cruz Pérez E. Rodríguez-Sainz C. Inmunología de la poliomielitis: vacunas, problemas para la prevención/erradicación e intervenciones de futuro. Rev Esp Salud Pública. 2013; 87(5):443-454.
11. Prevention C. CDC Global Health - Polio - What Is Polio? [Internet]. Cdc.gov. 2016 [cited 22 May 2016]. Available from: <http://www.cdc.gov/polio/about/index.htm>
12. Weekly epidemiological record. Polio vaccines: WHO position paper. OMS. 2016; 12(91):145-168.
13. Poliomieltis | Comité Asesor de Vacunas [Internet]. Vacunasaep.org. 2016 [cited 22 May 2016]. Available from: <http://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/poliomieltis>
14. Poliomyelitis [Internet]. World Health Organization. 2016 [cited 22 May 2016]. Available from: <http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/poliomyelitis/en/>
15. Baj A, Colombo M, Headley J, McFarlane J, Liethof M, Toniolo A. Post-poliomyelitis syndrome as a possible viral disease. International Journal of Infectious Diseases. 2015; 35:107-116.
16. Bordetella pertussis and whooping cough [Internet]. Textbookofbacteriology.net. 2016 [cited 22 May 2016]. Available from: <http://textbookofbacteriology.net/pertussis.html>
17. 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.

18. Locht C, Antoine R, Jacob-Dubuisson F. Bordetella pertussis, molecular pathogenesis under multiple aspects. *Current Opinion in Microbiology*. 2001; 4(1):82-89.
19. Spector TM, Maziarz E. Pertussis. *Medical Clinics*. 2013; 97:537-552.
20. Fedele G, Bianco M, Ausiello C. The Virulence Factors of Bordetella pertussis: Talented Modulators of Host Immune Response. *Arch Immunol Ther Exp*. 2013; 61(6):445-457.
21. Pertussis | La tos ferina | Signos y síntomas | CDC [Internet]. Cdc.gov. 2016 [cited 30 May 2016]. Available from: <http://www.cdc.gov/pertussis/about/signs-symptoms-sp.html>
22. Versión en inglés revisada por: Neil K. Kaneshiro A. Tos ferina: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. Nlm.nih.gov. 2016 [cited 30 May 2016]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001561.htm>
23. Vacunas [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2016 [cited 1 June 2016]. Available from: <http://www.who.int/topics/vaccines/es/>
24. Poliomieltis [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2016 [cited 1 June 2016]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/es/>
25. WHO World Health Organization: Immunization, Vaccines and Biologicals. Vaccine preventable diseases Vaccines monitoring system 2016 Global Summary Reference Time Series: POLIO [Internet]. Apps.who.int. 2016 [cited 1 June 2016]. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencepolio.html
26. Vaccine Types [Internet]. Niaid.nih.gov. 2016 [cited 23 May 2016]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/topics/vaccines/Pages/typesVaccines.aspx>
27. Adyuvantes en vacunas [Internet]. Instituto Balmis de Vacunas. 2013 [cited 23 May 2016]. Available from: <http://ibvacunas.com/2013/09/30/859/>
28. Erradicación de la poliomieltis. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2005.
29. VACUNAS - Asociación Afectados de Polio y Síndrome Post-Polio de España [Internet]. Postpolioinfor.org. 2016 [cited 23 May 2016]. Available from: <http://www.postpolioinfor.org/vacunas/>
30. Bernaola Iturbe E., De Juan Martín F. 8.16 Poliomieltis. *Manual de Vacunas AEP*. 1st ed. p. 501-515.
31. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de Vigilancia de la Parálisis Flácida Aguda en España. Plan Nacional de Erradicación de la Poliomieltis en España. Madrid; 2014 p. 1-2.
32. Plan de Erradicación de la Poliomieltis [Internet]. Isciii.es. 2016 [cited 1 June 2016]. Available from: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/plan-erradicacion-poliomieltis.shtml>
33. Navarro J. Eliminación de los virus de la poliomieltis, ¿está a nuestro alcance? *Vacunas*. 2005; 6(4):138-144.
34. Arrazola Martínez M, de Juanes Pardo J, García de Codes Ilario A. Conceptos generales. *Calendarios de vacunación sistemática del niño y del adulto en España. Impacto de los programas de vacunación. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2015; 33(1):58-65.
35. Weekly epidemiological record. Pertussis vaccines: WHO position paper. WHO. 2015; 35(90):433-460.
36. WHO World Health Organization: Immunization, Vaccines and Biologicals. Vaccine preventable diseases Vaccines monitoring system 2016 Global Summary Reference Time Series: PERTUSSIS [Internet]. Apps.who.int. 2016 [cited 1 June 2016]. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencepertussis.html
37. Cofré J. Vacunas anti-pertussis: acelar versus celular. ¿Acaso un regreso al pasado? *Rev chil infectol*. 2015; 32(5):559-563.
38. Ministerio de Salud. *Pertussis*. Lima: 29-30; 2000.
39. Locht C, Mielcarek N. New pertussis vaccination approaches: en route to protect newborns? *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2012; 66(2):121-133.
40. Ministerio de economía y competitividad. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII. informe sobre la situación de la tos ferina en España, 1998-2014. Madrid; 2015.
41. Bouchez V, Hegerle N, Strati F, Njamkepo E, Guiso N. New Data on Vaccine Antigen Deficient Bordetella pertussis Isolates. *Vaccines*. 2015; 3(3):751-770.
42. Feunou P, Mielcarek N, Locht C. Reciprocal interference of maternal and infant immunization in protection against pertussis. *Vaccine*. 2016; 34(8):1062-1069.
43. Calendario recomendado para el año 2016 [Internet]. 2016 [cited 1 June 2016]. Available from: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2016.pdf>