



REIAL ACADÈMIA
DE FARMÀCIA
DE CATALUNYA



DISCURS

LLEGIT A L'ACTE D'INGRÉS DE L'ACADÈMICA CORRESPONENT
IL·LUSTRE SRA. DRA. EVA BORRÀS LÓPEZ
CELEBRAT EL DIA 9 DE FEBRER DE 2026

BARCELONA
2026

PRESENTACIÓ A CÀRREC DE L'ACADÈMICA NUMERÀRIA
EXCEL·LENTÍSSIMA SRA. DRA. ÀNGELA DOMÍNGUEZ I GARCÍA

**EL RESSORGIMENT DE LA TOS FERINA.
UN REPTE PER A LA SALUT PÚBLICA**

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmica Corresponent

Il·lustre Sra. Dra. Eva Borràs López

Celebrat el dia 9 de febrer de 2026

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmica Numerària

Excel·lentíssima Sra. Dra. Àngela Domínguez i García

Barcelona

2026

*L'Acadèmia no es fa solidària de
les opinions que s'exposen en les publicacions,
de les quals és responsable l'autor.*



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Amb la col·laboració del Departament
de Salut de la Generalitat de Catalunya

Dipòsit legal: B-1831-2026
GAM DIGITAL

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmica Numerària

Excel·lentíssima Sra. Dra. Àngela Domínguez i García

**Excel·lentíssim Senyor President
de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Estimats familiars, amics i companys,
Senyores i Senyors,**

Voldria, en primer lloc, agrair a la Junta de Govern de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya que m'hagi designat per fer la presentació de la nova acadèmica corresponent electa, la Dra. Eva Borràs i López, ja que al llarg de la meua activitat professional en l'àmbit de la vigilància de les malalties transmissibles, de la recerca associada i de la docència de salut pública, he treballat amb ella en múltiples ocasions i sempre he pogut veure una professional apassionada amb la seva feina i amb desig d'aprofundir en un dels temes més candents per als professionals de la salut pública com és el de les vacunacions.

La Dra. Borràs va néixer l'any 1973 i va obtenir el títol de llicenciada en Farmàcia per la Universitat de Barcelona l'any 2000. El 2002 va fer el curs de Diplomant en Sanitat i el de Màster Experimental en Ciències Farmacèutiques, Especialitat Salut Pública. El 2004 va obtenir el Diploma d'Estudis Avançats (DEA) del Programa de doctorat en Medicaments, Alimentació i Salut de la Universitat de Barcelona i el 2005 el títol d'Especialista Universitari en Vacunes de la Universitat Complutense de Madrid. El 2006 va obtenir el títol de Doctora per la Universitat de Barcelona després de defensar la tesi que vaig tenir la satisfacció de dirigir i que tenia per títol "Estudi de la cobertura vacunal en nens menors de 3 anys a Catalunya", obtenint la qualificació d'Excel·lent cum laude.

Després d'haver fet l'assignatura de pràctiques tutelades a la farmàcia Oriol Valls, entre els anys 2000 i 2005 va treballar com a farmacèutica

substituta a la mateixa farmàcia i a les farmàcies Maria Teresa Candala, Albareda Pérez i Morera. Del 2003 al 2006 va desenvolupar la seva activitat al Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya amb una Beca d'investigació en "Epidemiologia i Salut Pública: Determinants, mecanismes, mètodes i polítiques" finançada per l'Institut de Salut Carlos III i entre els anys 2007 i 2010 va ser Investigadora post-doctoral a la Universitat de Barcelona amb finançament del Consorci CIBERESP (Centro de investigación en Red en Epidemiología y Salud Pública).

El 2010 va ser contractada per l'Institut d'Investigació Vall d'Hebron per participar en la vigilància i estudi de brots de toxiinfeccions alimentàries, xarampió, i en el programa PIDIRAC de vigilància de les infeccions respiratòries a Catalunya. Des de l'any 2011, després d'un procés de concurs oposició, va ocupar la plaça de Titulat Superior de Salut Pública del Departament de Salut al Servei de Protecció de la Salut del Barcelonès, als Servei de Medicina Preventiva i de Salut Materno-infantil de la Secretaria de Salut Pública i després al Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública del Vallès Occidental i Vallès Oriental. Actualment, és Cap del Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública d'aquest mateix territori.

Ha estat professora associada de la Universitat de Barcelona, impartint docència de Medicina Preventiva i Salut Pública des del curs 2009-2010 fins a l'actualitat als graus en Farmàcia, Ciència i Tecnologia dels Aliments, Nutrició Humana i Dietètica, Infermeria i Ciències Biomèdiques i ha estat tutora de diversos Treballs de Fi de Grau de Farmàcia, Nutrició Humana i Dietètica i de doble titulació Farmàcia-Nutrició Humana i Dietètica.

Vull destacar també la seva participació en múltiples activats docents i divulgatives sobre prevenció de malalties i, especialment, sobre malalties immunoprevenibles.

En l'àmbit de la recerca, la Dra. Borràs és investigadora del grup 01 del CIBERESP de l'Institut de Salut Carlos III, des de la seva creació el 2009 fins a l'actualitat, així com també del grup de recerca consolidat "Epidemiologia, prevenció i control de malalties transmissibles"

finançat per l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR).

Ha participat en 15 projectes de recerca competitiu sobre malalties transmissibles d'àmbit nacional i un projecte europeu (Joint Action 2018-2022) i és autora de 68 articles científics publicats a revistes indexades. En tots els articles en què he tingut el privilegi de compartir autoria amb l'acadèmica electa, puc afirmar que la seva contribució per poder obtenir conclusions rellevants ha estat fonamental. D'aquestes publicacions, més enllà de la seva qualitat bibliomètrica, que evidentment la tenen, cal destacar que són majoritàriament fruit de treballs col·laboratius amb investigadors pertanyents a institucions i xarxes diverses d'àmbit nacional, estatal i internacional que treballen compartint interessos de recerca sobre la vigilància de les malalties transmissibles que es poden prevenir amb programes de vacunació. També és coautora de 23 llibres o capítols de llibre sobre vacunes i programes de vacunació.

Ha participat en l'elaboració de 35 guies i manuals científics i tècnics sobre vacunes i programes de vacunació, destacant la coordinació de tres edicions (2018, 2020 i 2022) del Manual de Vacunacions de Catalunya i la participació en diversos documents de la Ponència de Vacunas y Registro de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad.

Ha estat Secretària del Consell Assessor de Vacunes de Catalunya durant el període 2022-2023.

Ha presentat múltiples comunicacions a reunions científiques d'àmbit nacional i internacional i va obtenir el premi CIBERESP al Treball "Efectividad e impacto del programa de vacunación contra la hepatitis B en preadolescentes en Cataluña 23 años después de su introducción" que va presentar el 2019 a la XXXVII Reunió Científica de la Sociedad Española de Epidemiología.

L'acadèmica que avui ingressarà ha estat Co-presidenta del Comitè Científic de l'XI Congrés de la Asociación Española de Vacunología que es va fer a Lleida el 2022, membre del Comitè Científic del XII Simposi d'aquesta mateixa associació, del Comitè Editorial del Butlletí Epidemiològic de Catalunya del 2014 fins al 2021), del Butlletí

de Prevenció d'Errors de Medicació (de 2021 fins a l'actualitat) i de la Revista Vacunas d'Elsevier (de 2022 fins a l'actualitat).

Tota aquesta trajectòria justifica que des de la Secció IV de Salut Pública, Alimentació i Ambient féssim la proposta de la seva elecció com a Acadèmic corresponent de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, amb el convenciment de què la nova acadèmica sabrà correspondre a l'honor que li atorga aquesta docta corporació i que les seves aportacions enriqueixin i contribuïran a fer-la més gran.

I per això demano que una vegada hagi llegit el preceptiu discurs, l'Excel·lentíssim Senyor President li imposi la medalla i l'estola que l'acreditaran com a acadèmic corresponent i que li entregui el corresponent diploma.

Per acabar, vull felicitar molt sincerament tant a l'acadèmica electa com també a la seva família, companys i amics que avui ens segueixen i sense l'acompanyament dels quals no hagués estat possible arribar a aquest acte solemne.

I sense més, demano al nostre president que li cedeixi l'ús de la paraula perquè ens pugui llegir el seu discurs d'ingrés.

Moltes gràcies.

**EL RESSORGIMENT DE LA TOS FERINA.
UN REPTE PER A LA SALUT PÚBLICA**

reCORdar

fer present

sentir

Sentir tossir a un pacient és suficient per descobrir el trastorn.

Jean Astruc, *A General and Complete Treatise on all the Diseases of Children from their Birth to the Age of Fifteen* (London: [n.p.], 1766), p. 146.

A la meva filla i al meu fill.

**Excel·lentíssim Senyor President
de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Estimats familiars, amics i companys,
Senyores i Senyors,**

Les meves primeres paraules són de profund i sentit agraïment envers les doctores Àngela Domínguez, Núria Torner i el doctor Tomàs Pumarola que em van proposar com a acadèmica corresponent, i també a tots els il·lustres membres de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya que em permeten formar part d'aquesta docta institució com a acadèmica corresponent adscrita a la secció 4a de Salut Pública, Alimentació i Ambient.

No tinc paraules, moltes gràcies per haver proposat la meva candidatura.

Espero de tot cor poder contribuir amb professionalitat, sapiència, responsabilitat i rigor a les tasques i deures que implica aquest nomenament.

Al llarg de la meva trajectòria professional he tingut l'oportunitat de posar en pràctica els coneixements adquirits durant la carrera de Farmàcia, primer en l'àmbit de la farmàcia comunitària i, més endavant, en la salut pública. Paral·lelament, mentre finalitzava els estudis, el meu neguit per aprendre i la curiositat em van portar a voler aprofundir en aquest darrer camp. Així va ser com vaig començar a col·laborar amb el Departament de Salut Pública de la Facultat de Farmàcia, on el Dr. Jaume Canela i la Dra. Míriam Fuentes em van acollir. Va ser precisament arran de la participació en el Departament de Salut Pública que vaig entrar en contacte amb la Dra. Àngela Domínguez, que en aquell moment era responsable del Servei de Vigilància Epidemiològica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Fruit d'aquella conversa, vaig iniciar-me com a becària en un món que mai hauria imaginat que m'apassionaria tant: la vacunologia i l'epidemiologia. M'aturo per expressar el meu agraïment sincer a la Dra. Àngela Domínguez i al Dr. Joan Batalla, que em van fer partícip de la seva passió per aquestes disciplines. També vull agrair, posteriorment, al Dr. Lluís Urbiztondo per introduir-me en el camp de la immunologia, i a la Dra. M Rosa Sala, que em va obrir les portes a l'epidemiologia de camp.

També vull agrair el suport a les doctores Ana Martínez, Pilar Ciruela, Irene Barrabeig i Mireia Jané en la meva trajectòria.

Tots ells han fet de mestre, especialment la Dra. Àngela Domínguez, i m'han orientat tant en la meva carrera acadèmica com en la professional i la personal.

Professionalment, hauria d'agrair l'ajut i l'amistat de moltes persones, companys i amics, però que no podré anomenar-les a totes i que sense les quals no hauria estat possible desenvolupar la meva tasca professional.

Per concloure, vull expressar el meu profund agraïment a la meva família, per haver-me transmès uns valors que m'han guiat al llarg de la vida. I molt especialment, als meus fills, que tot i no acabar d'entendre del tot aquest camí, m'han donat el seu suport incondicional. Per això, els dedico aquest acte.

Finalment, vull agrair a les persones que avui sou aquí i als que per amabilitat i interès de forma telemàtica seguireu aquest discurs.

Moltes gràcies.

I a continuació passaré a llegir el meu discurs d'ingrés.

Introducció

La tos ferina (TF) és una infecció respiratòria altament contagiosa causada pel bacteri *Bordetella pertussis*; el seu reservori és exclusivament humà.¹

Es propaga principalment a través de gotes produïdes en els episodis de tos. La malaltia es presenta majoritàriament en població de preescolar i d'edat escolar, tot i que es pot presentar a qualsevol edat. Els adolescents i adults són el principal reservori, jugant un paper crucial en la seva transmissió. Les complicacions de la TF estan relacionades amb l'edat en la qual es produeix la infecció i la vacunació prèvia.^{1,2}

La TF és especialment greu en els lactants menors d'un any, la meitat dels quals requereixen hospitalització, i més del 90% de les morts es produeixen en els primers sis mesos de vida.⁴ S'ha descrit que en més del 96% d'aquests lactants la font d'infecció era el mateix domicili, sent la mare la persona infectada amb major freqüència.^{1,3}

És una infecció endèmica a escala mundial, amb un patró cíclic que causa epidèmies cada 3-5 anys.¹ Aquest patró es manté encara que les cobertures vacunals siguin superiors al 90%, ja que la vacuna protegeix enfront de formes greus, però presenta menys protecció enfront de la infecció.^{1,5}

Evolució terminològica i històrica de la TF

La seva descripció com a malaltia va ser a partir de l'edat mitjana, tot i que sense cap terme concret, fet que dificultà el seu coneixement i la seva epidemiologia. Coincidint amb la diversitat de dialectes que en aquell moment es parlaven a Europa, la designació terminològica de la TF era extensa. Ja en el s. VII, el metge xinès Yuangfang Chao va descriure una malaltia pediàtrica que perdurava en el temps i que es coneixia com a “la tos dels cent dies”.⁶

Adalbert Friedrich Marcus, metge bavarès de principis del s. XIX va enumerar 40 noms per designar la TF. D'aquests, els més pròxims a la nostra llengua, podrien ser “coqueluche,” referint-se possiblement

al gall inspiratori (estridor inspiratori) en els lactants, o “malaltia de la tos fera” pels episodis de tos convulsa (tos paroxística) com a paral·lisme de les feres. També “tos quintosa” (“*tussis quintana*”) per la recurrència dels atacs de tos cada 5 hores tan característics d’aquesta malaltia.⁷ Aquesta diversitat lèxica va dificultar, juntament amb la possible confusió amb altres malalties d’etiologia vírica o bacteriana, l’estudi de la malaltia i l’època exacta de la seva aparició, per la qual cosa es va plantejar a principis de l’edat moderna si a Europa era una malaltia nova. L’estudi de la història suggereix que la TF es coneixia des del s. XV i probablement des del s. XII.⁷ No va ser fins el 1578 que Guillaume de Baillou, en la seva obra “*Epidemia et Ephemerides*”, que es fa una descripció clara de la malaltia, evidenciant-se la primera epidèmia a París.⁸ La descripció que va fer va ser la següent:

“Síntomas de Huius gravia sunt. Pulmo ita irritatur, ut omni contentione nitens excutere id quod molestum est, nec admittat Spiritum, nec vicissim facile reddat. Intumescere videtur, et quasi strangulabundus aeger mediis faucibus haerentes Spiritus habet.”

[Els seus símptomes són seriosos. El pulmó està tan irritat que intenta cada esforç per alliberar-se del que li dol, i no admet l’Esperit, i no retorna fàcilment al canvi. Sembla inflar-se i, com un escanyament, el pacient té l’Esperit enganxat a les seves mandíbules mitjanes]

Tanmateix, s’han trobat descripcions anteriors a Pèrsia en informes mèdics de Bahā’al-Dawlah Razi entre 1484 i 1495.^{8,9}

Al s. XVII, el metge anglès Thomas Sydenham va declarar la necessitat d’harmonitzar la classificació de les malalties, seguint l’exemple dels botànics en classificar les plantes dels herbaris, utilitzant des de final del s. XVII i durant el XVIII descriptors coherents d’aquesta malaltia.⁷

Al llarg del s. XIX, la TF va ser considerada una de les principals causes de mortalitat infantil.⁹

Actualment, el Termcat descriu el terme “tos ferina” i com a sinònim complementari “catarro” i el Diccionari enciclopèdic de medi-

cina (DEMCAT) inclou com a sinònims complementaris “distenta” i “pertussis”.¹⁰

L’any 1906, Jules Bordet i Octave Gengou van aïllar per primera vegada el bacteri *Bordetella pertussis* (del llatí *per*, “intensiu”, i *tussis*, “tos”) identificant-lo com agent etiològic, a partir de l’esput del fill de Jules Bordet.^{7,11}

L’aïllament del bacteri va permetre que Bordet i altres investigadors iniciessin estudis per al desenvolupament de vacunes, inicialment a partir de bacteris morts de cèl·lula sencera.^{12,13}

L’any 1931 es va establir una classificació en fases dels bacils segons la seva qualitat i valor antigènic, permetent millorar la síntesi de les vacunes de cèl·lules senceres, i els assaigs clínics posteriors van mostrar resultats prometedors, fet que va afavorir la seva inclusió en els programes de vacunació sistemàtica.^{8,14}

No va ser fins al 1935 que Pearl Kendrick, Grace Eldering i Loney Clinton Gordon van presentar els resultats d’un assaig clínic amb una vacuna formulada a partir de cèl·lules senceres inactivades químicament, que administrada a infants va mostrar una eficàcia del 89%.^{14,15}

L’any 2003 es va completar la seqüenciació del genoma de *Bordetella pertussis* (4,09 Mb, ~ 3.436 proteïnes), que permet formular la hipòtesi que es tracta d’un bacteri amb una antiguitat estimada de fins a 2,5 milions d’anys. Això suggereix que podria haver-se originat en un període proper a l’aparició de l’espècie humana.¹² Tanmateix, l’edat de l’ancestre comú que dona lloc a les dues branques filogenètiques actuals s’estima en uns dos mil anys.⁸

Simultàniament, es va identificar que una de les branques filogenètiques de *Bordetella pertussis*, que representa aproximadament el 98% de les soques actuals, s’ha estès ràpidament entre la població humana durant els darrers cinc-cents anys. Aquesta expansió coincideix temporalment amb les primeres epidèmies documentades a Pèrsia i Europa.¹⁶

Bordetella pertussis

Bordetella pertussis és un β -proteobacteri de la família *Alcaligenaceae* del gènere *Bordetella* que inclou 16 espècies. És un coccobacil gramnegatiu aeròbic petit, de 0,2 a 0,5 μm de diàmetre i 0,5 a 2 μm de llargada.¹⁷

Juntament amb *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. holmesii* i *B. bronchiseptica* conformen el grup d'espècies anomenades “clàssiques” que tenen capacitat d'emmalaltir als humans. Però les tres primeres són les que tenen capacitat de produir el quadre respiratori clàssic de TF, tot i que *B. parapertussis* i *B. holmesii* presenten menys agressivitat. Per aquest motiu, en parlar de TF ens referim a *B. pertussis* (*Bp*).^{17,18}

La dinàmica de la diversitat genètica del grup *Bordetella* possiblement es produeix per transferència horitzontal de gens entre espècies i llinatges de *Bordetella*, tot i que *Bp* principalment va evolucionar mitjançant la pèrdua de gens.¹⁸

Patogènia i descripció de la malaltia

Bordetella pertussis es transmet principalment a través del contacte directe amb les secrecions respiratòries o de gotetes de saliva de les persones malaltes, el reservori és exclusivament humà i es caracteritza per una alta infectivitat, amb un nombre reproductiu bàsic entre 12 i 17, similar al del xarampió.¹

Una gran diversitat de factors de virulència intervenen en la patogènia de la malaltia, facilitant l'adhesió del bacteri a l'epiteli respiratori, la seva supervivència, la proliferació local, el dany tissular i l'evasió de la resposta immunitària innata i adaptativa de l'hoste. Entre els principals factors de virulència descrits hi ha les toxines (com la toxina pertússica, la toxina de l'adenilat-ciclasa i la citotoxina traqueal), les estructures superficials i adhesines (com l'hemaglutinina filamentosa, les fímbries i la pertactina), les proteïnes autotransportadores i els lipopolisacàrids de *Bordetella*. Cadascun d'aquests elements juga un paper clau en la capacitat patogènica del microorganisme.¹⁹⁻²⁴

Un dels factors de virulència més estudiats i rellevants de *Bp* és la toxina pertússica (TP), anomenada així per la Dra. Pittman. La TP és el principal factor virulent i es troba detoxificada (toxoides pertússic) en totes les vacunes actuals contra la TF. Es tracta d'una exotoxina que actua alterant la senyalització biològica i provoca diversos efectes fisiopatològics, com ara limfocitosi, alteracions en la secreció d'insulina i modificacions en la resposta de les cèl·lules T, contribuint a una persistència de la inflamació en les vies respiratòries i a una afectació sistèmica.²⁰⁻²²

Altres factors virulents d'interès pel seu paper en la composició de les vacunes són l'hemaglutinina filamentosa (HF), la pertactina (PMR) i les fimbries (Fim).

Bp no presenta la diversitat genètica característica d'altres patògens. Sí que s'han observat l'expressió diferencial de gens que codifiquen per a proteïnes de superfície o mutació en els gens que expressen proteïnes de secreció. La modulació fenotípica de virulència depèn del locus BvgAS (*Bordetella* virulence gene), entre d'altres.^{18,22,23}

Els estudis de dinàmica evolutiva de *Bp* descriuen mutacions puntuals en seqüències genòmiques en la TP, Fim i PRM. Recentment, s'han notificat soques de *Bp* deficientes en PRM en països amb un ampli ús de vacunes acel·lulars, tot i que es desconeix la seva implicació en l'efectivitat de la vacuna.^{18,24,25}

Paral·lelament, les anàlisis genòmiques han descrit patrons recurrents de reordenament genòmic de *Bp*, suggerint una possible diversitat funcional, encara que es desconeixen les seves implicacions fenotípiques.²⁴

La presència de soques resistents als macròlids és un repte terapèutic i profilàctic que requereix una vigilància contínua.^{24,25}

L'evolució de *Bp* probablement ha estat modulada per la pressió de les vacunes, l'adaptació a l'hoste i la resistència antimicrobiana.²⁰⁻²⁵ Les pressions per evadir la immunitat de l'hoste, els canvis ambientals o les habilitats canviants per infectar i disseminar-se en els hosts fan ressorgir llinatges amb major aptitud, així com extingir d'altres,

fets que tenen implicació clau per a la salut pública.²²

Després de la infecció, la TF presenta un període d'incubació habitual de 7 a 10 dies, tot i que pot variar entre 4 i 21 dies. La malaltia evoluciona en tres fases clíniques:^{1,2,20,23}

Fase catarral

Aquesta fase inicial, d'1 a 2 setmanes de durada, es caracteritza per símptomes inespecífics de les vies respiratòries superiors: rinitis, esternuts, conjuntivitis no purulenta, febrícula, malestar general i tos seca lleu. És la fase de màxima contagiositat, amb una taxa d'atac secundari que pot arribar al 90% en contactes no vacunats.

La transmissibilitat és màxima i pot prolongar-se fins als primers vint-i-un dies de la malaltia. L'administració d'antibiòtics adequats dins les tres primeres setmanes pot reduir aquest període a només 3–5 dies des de l'inici del tractament.

Fase paroxística

Amb una durada de 3 a 6 setmanes, es manifesta amb episodis de tos seca paroxística, que augmenten en intensitat i freqüència, especialment durant la nit. Els paroxismes poden acabar amb un estridor inspiratori agut, i sovint s'acompanyen de vòmits posttussígens, apnea (especialment en lactants menors de sis mesos), nàusees, ofec, esgotament i sudoració. La febre és mínima o absent.

Fase convalescent

Aquesta fase pot durar entre 1 i 12 setmanes, amb una resolució progressiva dels símptomes, especialment de la tos.

Cal destacar que la presentació clínica varia segons l'edat del pacient, amb diferències significatives entre infants, adolescents i adults i segons l'estat de vacunació.^{1,2,20,23}

La vacunació contra la tos ferina a Espanya.

L'objectiu principal dels programes de vacunació enfront de la TF és reduir la càrrega de malaltia, el risc de formes greus i la mortalitat en els lactants, que són els que tenen major morbimortalitat.^{1,5}

La vacunació contra la TF es va iniciar a Espanya a mitjans dels anys seixanta en forma de campanyes en els menors d'un any amb la vacuna DTPw, que contenia antígens contra la diftèria (D), el tètanus (T) i la TF de cèl·lules senceres (Pw; w, pel terme en anglès “whole”), que presentava molt freqüentment reaccions adverses degudes a la presència d'endotoxines.² El 1975 es va incloure en el calendari nacional de vacunació infantil, amb tres dosis als 3, 5 i 7 mesos d'edat. El 1996 es va modificar l'edat de vacunació, administrant-se la primovacunació als 2, 4 i 6 mesos d'edat, i es va incloure una 4a dosi als 15-18 mesos d'edat (pauta anomenada “3+1”). El 2001 es va incloure una 5a dosi als 4-6 anys.

A partir de l'any 2000 les dosis de reforç es van començar a substituir per dosis de vacunes de tipus acel·lular (Pa), substituint-se en 2005 totes les dosis incloses en el calendari de vacunacions sistemàtiques. Les vacunes Pa presentaven bons perfils d'eficàcia, efectivitat i eren menys reactògenes, millorant el perfil de seguretat. No obstant això, diversos estudis van evidenciar una disminució progressiva de la protecció en el temps.² A Itàlia, l'efectivitat en els primers sis anys de vida es va situar entre el 78-81%, mentre que al Regne Unit es va observar una reducció de l'efectivitat des del 97,6% en lactants fins al 46% quan havien transcorregut 7 anys des de la vacunació.²⁶⁻²⁸ L'anàlisi del brot de Califòrnia de 2010 va estimar una efectivitat del 41% en infants de 2 a 7 anys i del 24% en els de 8 a 12 anys, indicant una pèrdua significativa de la immunitat amb el pas del temps.²⁹

Actualment, la pauta de vacunació sistemàtica contra la TF consisteix en una pauta 2+1 en el primer any de vida (als 2 mesos i 4 mesos com a primovacunació, i el primer reforç als 11 mesos). I un segon reforç als 6 anys.³⁰

No existeix cap vacuna formulada únicament amb antígens contra la TF, sinó que totes són combinades amb altres antígens en contra d'al-

tres bacteris o virus. Segons el laboratori fabricant, les vacunes poden incloure entre 2 i 5 components: toxoide pertússic i hemaglutinina filamentosa, pertactina o fímbríes tipus 2 i 3. I segons la concentració dels antígens presents, estan indicades per a població infantil o adulta i per a la primovacunació o per a dosis de reforç.

Les cobertures de vacunació a Espanya van augmentar progressivament entre 1982 i 2012, i a partir de 1998 s'han mantingut per sobre del 95% amb 3 dosis.² Les dades publicades pel Ministeri de Sanitat mostren una petita reducció de vacunació, i per al 2024 cobertures vacunals del 94,4% per a la primovacunació i primer reforç i del 89,1% per a la dosi de reforç dels sis anys.³¹

La Ponència de Programes i Registre de Vacunacions el 2012, en el marc d'una revisió del programa de vacunació contra la TF a Espanya, va incloure la necessitat de valorar estratègies complementàries de vacunació de l'embarassada i dels contactes domiciliaris abans del naixement si l'epidemiologia ho aconsellava.²

En el 2014 tres comunitats autònomes (CA) van introduir la vacunació contra la TF en el tercer trimestre d'embaràs (entre elles Catalunya, Astúries i Navarra). En el 2016 totes les CA havien inclòs la vacunació sistemàtica, en un primer moment entre les setmanes 27-28 i 36 d'embaràs, i idealment entre les 28 i 32 setmanes de gestació, independentment de l'estat de vacunació previ i en cada nova gestació. En el 2020 es va recomanar a partir de la setmana 27, preferentment en les setmanes 27 o 28, període també recomanat per l'Associació Espanyola de Pediatria i la Societat Espanyola de Ginecologia i Obstetrícia. En el cas d'embarassades amb alt risc de part prematur i clínicament estables, es recomana valorar la vacunació a partir de la setmana 20.^{5,32,33}

La cobertura vacunal de la vacuna dTpa en les embarassades ha anat augmentant progressivament i l'any 2024 era del 87,9%.³⁴

En el 2024 i 2025, arran de la reemergència de la TF, algunes CA, entre elles Catalunya, van incloure una dosi de vacuna amb components de TF als 11-12 anys.³⁴

Situació epidemiològica de la TF a Espanya

A Espanya, la TF és una Malaltia de Declaració Obligatòria des de 1982, de declaració numèrica fins a l'any 1996 i de declaració individualitzada des de 1997. A partir de la vacunació sistemàtica, la incidència i mortalitat per TF a Espanya ha anat disminuint, amb una reducció més marcada a partir de 1986, coincidint amb la introducció de la 4a dosi de vacuna. A partir de 2010 va començar a incrementar-se, amb un patró de situació epidèmica sostinguda i d'incidències i taxes d'hospitalització més elevades en els menors de tres mesos. Entre 1998 i 2018 es van enregistrar cinc onades epidèmiques.^{2,4,35}

Anteriorment a la vacunació s'estima que les defuncions per TF superaven els 30 casos per any; a partir dels setanta van disminuir i a partir dels anys noranta gairebé no es van notificar. L'any 2000 es va començar a registrar una mitjana anual d'una defunció, però aquesta tendència va començar a augmentar.^{2,4,35} Entre 2010 i 2019 va haver-hi 42 defuncions en menors d'un any, amb una taxa de mortalitat de 5,7 per 1.000.⁴

L'increment de mortalitat i morbiditat en menors d'un any va forçar a plantejar noves estratègies per al control de la malaltia greu i de la mortalitat mitjançant la vacunació del lactant i la immunització passiva aconseguida mitjançant la vacunació materna.⁵

Situació actual de la TF a escala mundial

Des de l'any 2000 s'ha observat un ressorgiment de TF a escala mundial, amb major incidència en adolescents.

El 2023, després de les intervencions no farmacològiques implementades el 2020 per reduir la transmissió del SARS-CoV-2, es va produir una reemergència mundial de la TF, tot i haver programades de vacunació sistemàtica ben establerts i tenir cobertures elevades. Aquesta reemergència ha ocasionat l'epidèmia més gran de TF en les darreres dècades.

L'edat dels grups afectats en aquesta darrera reemergència ha estat

marcada pels programes de vacunació sistemàtica, així per les cobertures assolides i el tipus de vacuna utilitzada. En els països amb baixa cobertura maternal s'ha observat major incidència i mortalitat en els menors d'un any.³⁶⁻³⁹ En els països amb programes de vacunació a l'embaràs ben establerts, tot i haver-hi casos en els lactants, el gran gruix d'afectats correspon als preadolescents i adolescents, si bé les dades depenen de la sensibilitat de la vigilància epidemiològica i del sistema sanitari.³⁹

L'OMS va declarar que en 2016 la incidència de TF (16,1 per milió d'habitants) era 4 vegades més elevada que en el 2021 (4,6 casos per milió), però que el 2023 havia augmentat un altre cop, assolint 10,2 casos per milió.⁴⁰ Aquest ressorgiment no va ser uniforme a totes les regions. A Europa es va multiplicar per trenta al 2023 (104,4 per 100.000 habitants) respecte al 2021 (3,4 per 100.000 habitants), amb variació significativa entre regions, afectant inicialment Àustria, Dinamarca i Noruega i augmentant més dràsticament en altres regions el 2024.⁴⁰

Tot i que entre el 2020 i 2022 no es va observar un increment de la malaltia, una enquesta seroepidemiològica realitzada a professors del Canadà entre 2021 i 2023 va detectar entre el 2022 i 2023 un augment dels nivells d'anticossos contra la toxina pertússica i de seroconversió, evidenciant que en aquesta època de baixa intensitat de la TF circulava el bacteri i, per tant, hi havia transmissió contínua.⁴¹

A Corea del Sud, el 2023 es va observar un increment de la taxa d'incidència de 37,5 per 100.000 habitants, que va ser el pic més alt en 13 anys, amb l'afectació més gran en el grup d'edat de 10 a 15 anys, identificant-se com a principal àmbit de transmissió la convivència en centres educatius.²⁵ Els estudis antigènics realitzats en aïllaments de soques abans de la COVID-19 van detectar variacions antigèniques que suggerien canvis genotípics vinculats amb una major producció de toxines i associats a l'augment de la malaltia.⁴²⁻⁴⁴

La Xina el 2023 va patir un augment sobtat de TF, amb un increment exponencial durant el primer trimestre de 2024 i una important mortalitat, mostrant un desplaçament del perfil d'edat afectada cap a nens més grans. Les evidències apunten a un possible escapament vacunal,

amb la circulació de soques altament virulentes de *Bp*. A més, es va observar un augment de la presència de soques amb resistència als macròlids.²⁵

A Europa, Dinamarca a finals de 2023 va mostrar un increment inusual de casos amb una mort en un lactant.^{36,45}

Al Regne Unit, el 2024 també van patir una epidèmia amb el nombre més gran de casos des de 2012, afectant principalment els majors de 15 anys i al grup de 10 -14 anys. Malauradament, el 2024 es van notificar 11 defuncions en nadons. El maig de 2025, tot i que s'ha reduït el nombre de casos, es continua realitzant vigilància activa de la malaltia.³⁸

A França, al llarg de 2024, mitjançant la xarxa sentinella de metges d'atenció primària, també es va observar un augment de TF, amb una acceleració a partir de març de 2024 i el màxim al mes de juliol, essent els grups més afectats el d'1 a 6 i el de 7 a 13 anys. La majoria dels casos havien rebut 3 dosis de vacuna, i d'aquests el 77% feia menys de cinc anys que havien rebut la darrera dosi, amb una mediana de tres anys.⁴⁶

A l'Estat espanyol, al llarg del període 2020-2022 va haver-hi una reducció dràstica, però a mitjan 2023 i principi de 2024 es va detectar un increment exponencial de la malaltia en forma d'intensa onada epidèmica. Anteriorment, el pic de màxima incidència va ser el 2015, amb 19,9 casos per 100.000 habitants, i la incidència estimada entre gener i juliol de 2024 va ser de 97,5 casos per 100.000 habitants, afectant majoritàriament el grup de 10 a 14 anys. Malauradament, en data 8 de juliol es van notificar 4 morts, dos en menors de quatre mesos d'edat.^{47,48}

A Guipúscoa, el 2023 es va observar la incidència més alta en els darrers anys: 55,5 casos per cada 100.000 habitants, amb un màxim de casos (92) al mes de juny i superant les enregistrades en els anys anteriors a la pandèmia de COVID-19. El grup d'edat més afectat va ser el d'11 a 15 anys (taxa d'incidència de 409,3 casos per 100.000 habitants), seguit del de 6 a 10 anys (267,8 casos per 100.000 habitants). En cap de les mostres analitzades es va detectar la mutació

associada amb la resistència a l'eritromicina.⁴⁹

A Catalunya, a finals del 2023 va augmentar el nombre de casos, però en el primer trimestre del 2024 va haver-hi una explosió de transmissió, arribant a una incidència de 147 casos per 100.000 habitants al maig de 2024. Els principals grups d'edat afectats van ser els de 10 a 14 anys i el de 5 a 9 anys. Aquesta incidència no va ser homogènia a tot el territori català, la comarca del Vallès Occidental i Vallès Oriental van presentar al voltant del 50% dels casos notificats a Catalunya l'any 2024. A més, es va observar un marcat desplaçament d'edat dels afectats, passant a ser la població més afectada la de 10 a 14 anys.^{50, 51}

Quins factors poden haver propiciat aquesta reemergència?

Diversos factors poden contribuir a l'aparició d'onades epidèmiques de TF i s'han d'analitzar des de múltiples perspectives per tal d'adaptar les estratègies de prevenció. Alguns d'aquests factors són:

1. Persistència de la immunitat: un factor clau en la resistència a la malaltia.

La duració de la immunitat adquirida per infecció natural amb *Bp* disminueix progressivament entre 4 i 20 anys després d'haver patit la malaltia.⁵² Aquest fenomen comporta que, tot i que després d'una onada epidèmica es genera una resistència temporal a la infecció, en un període relativament curt es formen bosses de població susceptible que poden tornar a emmalaltir, afavorint així la recurrència cíclica de la TF.

La immunitat induïda per la vacunació també és limitada en el temps, amb una durada estimada entre 4 i 7 anys, segons el tipus de vacuna administrada.^{53,54} La immunitat és més persistent en aquells individus que han rebut la primovacunació amb vacunes de cèl·lules senceres.⁵⁴

Per tal de reduir possibles biaixos en les estimacions sobre la du-

rada de la immunitat, cal considerar que alguns estudis s'han basat en dades obtingudes en períodes en què les vacunes utilitzades diferien de les actuals. A més, cal tenir en compte el possible reforç immunitari derivat d'exposicions naturals a *Bp*, incloses les infeccions asimptomàtiques, que podrien contribuir a prolongar la protecció estimada.

Als països que han incorporat la vacunació en adolescents amb l'objectiu d'augmentar la immunitat de grup i reduir la transmissió als individus més vulnerables s'han observat bons resultats d'efectivitat.⁵⁵ No obstant això, es manté el patró de protecció de curta durada. Una metaanàlisi recent sobre l'efectivitat de l'administració d'una sisena dosi en adolescents mostra una efectivitat inicial del 85% (IC 95%: 84%-86%), amb una disminució anual de l'11,7% (IC 95%: 11,1%-12,3%).⁵⁶

2. Canvi de vacunes senceres a vacunes acel·lulars.

Les vacunes de cèl·lules senceres, de manera similar a la infecció natural per *Bp*, indueixen una resposta immunitària predominantment de tipus Th1 i Th17. En canvi, les vacunes acel·lulars generen una polarització cap a una resposta Th2, amb una producció reduïda d'anticossos IgG opsonitzant i neutralitzant, dificultant l'eliminació del bacteri de la mucosa nasofaríngia i la seva transmissió.⁹

La substitució de les vacunes de cèl·lules senceres per vacunes acel·lulars en els calendaris de vacunació sistemàtica va representar un avenç des del punt de vista de la seguretat vacunal, ja que va permetre millorar les cobertures vacunals gràcies a la reducció de les reaccions adverses. Tanmateix, probablement aquest canvi ha comportat una resposta immunitària menys robusta, qualitativament i quantitativa, amb persistència més limitada de la protecció, reducció de la resposta a les mucoses, reducció de la resistència a la infecció en l'àmbit comunitari i immunitat de grup més inestable.

Recentment, s'ha descrit que la resposta d'anticossos després de la vacunació de reforç cau ràpidament en els primers anys, però que

després es manté estable fins a dotze anys. Ara bé, es desconeix el títol subrogat de protecció, així com la seva qualitat enfront de la neutralització. La resposta cel·lular es manté estable en els 3 anys posteriors a la vacunació de reforç.⁵⁷ Tot i que aquestes són dades inicials, cal reavaluar l'efecte de la vacunació acel·lular en el ressorgiment de la TF.

3. Implicació de la composició antigènica dels preparats comercials.

La presència de múltiples formulacions vacunals amb diferent nombre i tipus d'antígens pot influir significativament en l'estimació de l'efectivitat de les vacunes contra la TF. Totes les vacunes acel·lulars disponibles inclouen, com a mínim, dos components essencials: la toxina pertússica detoxificada i la pertactina. Diversos estudis han analitzat l'efectivitat en funció del tipus de preparat utilitzat, mostrant diferències entre formulacions.⁵⁵

Tanmateix, per enriquir l'avaluació de l'efectivitat vacunal, cal considerar no només la composició quantitativa, sinó també la qualitat dels antígens inclosos: la seva naturalesa, el procés de síntesi i la resposta immunitària que generen. Aquest enfocament permet una valoració més precisa del potencial protector de cada formulació.

D'altra banda, en el context dels programes de vacunació sistemàtica, és habitual que les pautes vacunals s'iniciïn amb un tipus de vacuna i es completin amb un altre, en funció de la disponibilitat derivada dels processos de compra institucional. Aquest fet pot introduir variabilitat en les estimacions d'efectivitat, i cal tenir-ho en compte en les anàlisis epidemiològiques i en la interpretació dels resultats dels estudis d'efectivitat.

4. Millora en el diagnòstic de laboratori i major sensibilització clínica.

La percepció de la TF com una malaltia pròpia de la infància pot

dificultar-ne el diagnòstic en adults, els quals poden actuar com a reservori i contribuir a la persistència de la transmissió de *Bp*. En la població adulta, el quadre clínic pot diferir del pediàtric, influenciat per exposicions prèvies o per l'efecte de la vacunació amb vacunes de cèl·lules senceres.^{38,47-49,51} Les dades de la darrera onada epidèmica mostren una concentració de casos en preadolescents i adolescents, amb un desplaçament progressiu cap a grups d'edat més avançada, incloent-hi persones majors de 45 anys.

L'augment de la sensibilització clínica i la disponibilitat de tècniques diagnòstiques més sensibles i aplicables en l'atenció primària han millorat la notificació de casos, reforçant la vigilància epidemiològica i la resposta de salut pública per controlar la malaltia.

Una vigilància més precisa i transversal permet detectar presentacions atípiques o lleus en totes les edats i identificar millor els patrons de transmissió. Això és especialment rellevant en el context actual, en el que les infeccions asimptomàtiques o subclíniques poden jugar un paper important en la dinàmica de la malaltia, tot i que cal aprofundir en la seva investigació.

5. Canvi de les pautes vacunals.

Globalment, i específicament a l'Estat espanyol, des de l'any 2016, es va modificar l'esquema vacunal contra la TF, passant del model tradicional 3+1 a l'esquema 2+1. Les dades publicades després de la seva implementació mostren bons resultats pel que fa al control de la malaltia en els grups més vulnerables, especialment els lactants.^{27,30,58-60}

Les variacions en la incidència de la malaltia segons grups d'edat poden estar influenciades per les pautes vacunals rebudes. En la darrera onada epidèmica, el grup majoritàriament afectat va ser el de 10 a 14 anys, seguit pel de 5-9 anys, aquest darrer ja vacunat amb l'esquema 2+1. Aquest fet suggereix la necessitat de continuar avaluant l'efectivitat a llarg termini d'aquest nou esquema vacunal i el seu impacte en la dinàmica poblacional de la malaltia.^{50, 51}

6. Variacions de *Bordetella pertussis*.

La introducció de vacunes acel·lulars podria haver afavorit l'evasió de la resposta immunitària induïda per la vacunació, mitjançant l'aparició de noves variants antigèniques de *Bp*. Algunes d'aquestes variants produeixen un excés de TP o són deficientes en PRN, generant antígens diferents dels inclosos en les vacunes actuals. Aquestes soques, més tòxiques, poden tenir avantatges selectius en contextos epidèmics, i la seva expansió podria explicar la presència d'infeccions en població vacunada.

Una de les hipòtesis per a la reaparició de la TF és la selecció de genotips afavorits per la pressió vacunal, especialment amb vacunes acel·lulars que inclouen PRN com a antigen. Un estudi realitzat a Europa ha demostrat que com més temps fa que s'utilitzen aquestes vacunes, més freqüents són les soques deficientes en PRN.⁶¹

A Espanya, les soques deficientes en PRN van aparèixer amb la introducció de les vacunes acel·lulars i van anar augmentant progressivament. El 38% dels aïllats presentaven mutacions que inactivaven la producció de PRN. Tanmateix, en el brot de 2023 a Guipúscoa, els aïllats expressaven l'al·lel 2 de PRN (PRN2), possiblement per la pèrdua d'immunitat natural contra aquest antigen. Tot i que els resultats es basen en poques mostres, les soques de 2023 presenten una alta similitud genòmica que difereixen de les soques de 1999, suggerint la possible presència d'un clon predominant que seria el responsable del brot de 2023.⁴⁹

Aquest al·lel ja s'havia detectat en dècades anteriors a Holanda i Finlàndia, probablement seleccionat per l'ús de vacunes de cèl·lules senceres. El clon BPagST-4, identificat en diversos països (Espanya, Àustria, Noruega, Sud-àfrica, Iran, Xina), suggereix que la composició vacunal no és l'únic factor determinant en la selecció de soques epidèmiques. Altres factors, com l'al·lel ptxP3, que podria augmentar la producció de toxina pertússica, afavoririen la transmissió de certs clons.^{49,61}

Tot i que els macròlids continuen sent el tractament de primera línia per a la TF, en els darrers anys s'han detectat soques de *Bp* re-

sistents a aquests antibiòtics, especialment en països com la Xina, on la prevalença de resistència pot arribar al 70–100% dels aïllats clínics. Per bé que en altres regions del món la resistència és menys freqüent, s'han notificat casos a Europa, Estats Units, Iran i altres països asiàtics.^{25,49,62-64}

L'expansió d'aquests clons amb polimorfismes antigènics representa un desafiament per al control de la malaltia, especialment en poblacions vacunades, i reforça la necessitat de revisar periòdicament la composició antigènica de les vacunes utilitzades. La presència de soques resistents planteja implicacions clíniques i epidemiològiques rellevants, especialment en lactants i altres grups vulnerables.

7. Mesures no farmacològiques durant la pandèmia de la COVID-19.

Durant la pandèmia de la COVID-19, la circulació de *Bp* ha estat limitada, de manera similar al que ha ocorregut amb d'altres patògens. Aquest fet està associat a l'ús massiu de les mesures no farmacològiques.⁶⁵

La baixa circulació de *Bp* en els primers anys de la COVID-19 va reduir la immunitat de la població per no haver-hi exposicions naturals, apareixent una major proporció de població susceptible i afavorint la circulació, principalment en població que feia temps que havia estat vacunada i que no s'havia exposat. Aquesta situació podria haver estat la causa del brot explosiu fora del període clàssic.

Conclusions

La TF, malaltia coneguda des de fa molts segles, persisteix malgrat els avenços científics i constitueix un desafiament per a la salut pública. La complexitat per comprendre els canvis epidemiològics i el ressorgiment de la malaltia, així com la manca d'eines preventives òptimes, fa difícil pensar en el seu control i en la seva eliminació. Tanmateix,

l'objectiu principal de la lluita contra la TF és la protecció dels lactants i reduir les complicacions i les defuncions. Les dades d'incidència i de mortalitat en àrees amb elevades cobertures de vacunació maternal compleixen amb aquest objectiu.

Això no obstant, calen esforços addicionals per a aprendre de les experiències que tenim fins ara per poder reduir la morbimortalitat de la malaltia.

Reflexions

- Cal reforçar els programes de vigilància epidemiològica de la TF per tal de detectar al més aviat possible l'inici d'epidèmies i establir les mesures de control adequades.
- La vacunació juga un paper clau en la reducció de la malaltia en els més vulnerables. Tanmateix, el fet que probablement confereix una protecció limitada que dona peu a possibles infeccions a emmalaltir en el futur fa necessari valorar l'administració de reforços vacunals en la població adolescent i adulta, així com a professionals sanitaris en contacte amb població vulnerable.
- S'ha d'augmentar la vacunació en les dones embarassades i vetllar perquè es faci en el moment òptim per tal de protegir al lactant. Així mateix, s'ha de vetllar per complir amb la cronologia de les pautes de vacunació en els lactants i no endarrerir les primeres dosis.
- S'han d'augmentar les cobertures vacunals, tant de primovacunació com de les dosis de reforç en els infants.
- Cal finançament per a generar línies d'investigació en noves vacunes que evitin la colonització i les infeccions asimptomàtiques.
- Cal establir programes de vacunació oportuns, segons l'epidemiologia, per tal d'interrompre la transmissió i reduir la incidència de casos.
- És necessari disposar d'anàlisis filogenètiques/genotípiques de les soques de *Bp* per tal de vigilar l'aparició de genotips específics amb implicació epidemiològica i l'escapament de les soques vacunals. També cal fer seguiment de la susceptibilitat antimicrobiana, ja que la resistència a macròlids és una amenaça per a la salut pública.

- La COVID-19 ens va ensenyar l'ús de mascareta tant per a no infectar-nos com per a no infectar. Cal tornar a establir en determinades situacions l'ús de mascareta com a eina preventiva davant d'infeccions respiratòries de vies altes mitjançant l'educació de la població i dels professionals sanitaris.
- Cal establir grups de treball multidisciplinaris que incloguin professionals de diferents àmbits per tal de valorar les epidèmies que es puguin presentar i adoptar les mesures de prevenció i control més adequades en cada moment.

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). Pertussis vaccines: WHO position paper - September 2015. Wkly Epidemiol Rec 2015;90:433–58.
2. Grupo de Trabajo Tos Ferina 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Disponible a: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/TosFerina.pdf> [consultada 8 març,2025].
3. Uriona S M, Martínez X, Campins M, Codina G, Ferrer A, Rodrigo JA, et al. Estudio de contactos de casos pediátricos de tos ferina en un hospital de tercer nivel de Barcelona. Med Clin 2013; 141: 376-81.
4. Luna MB, Garzón A, López-Perea N, Soler M, Masa-Calles J. Análisis de evolución de la tos ferina en España, 2005-2020. Boletín Epidemiológico Semanal 2022;30:83-97. Disponible a: <https://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1259/1608> [consultada 8 març,2025].
5. Grupo de Trabajo Tos ferina 2015 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Adenda al programa de vacunación frente a tos ferina en España: vacunación en el embarazo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015. Disponible a: <https://www.sanidad.gob.es/are>

- as/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Adenda_TosFerinaEmbarazo.pdf [consultada 8 març,2025].
6. Liang Y, Salim AM. Chao Yuanfang: Imperial physician of the Sui Dynasty and early pertussis observar? Open Forum Infect Dis 2016;3:ofw017.
 7. Weston R. Whooping cough: a brief history to the 19th century. Can Bull Med Hist 2012;29:329–49.
 8. Galassi FM, Varotto E, Martini M. The history of pertussis: from an ancient scourge to a contemporary health burden. J Prev Med Hyg 2024;64:E507–11.
 9. Domenech de Cellès M, Rohani P. Pertussis vaccines, epidemiology and evolution. Nat Rev Microbiol 2024;22:722–35.
 10. Institut d'Estudis Catalans; Fundació Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears; Enciclopèdia Catalana; TERMCAT, Centre de Terminologia; Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Diccionari enciclopèdic de medicina (DEMCAT): versió de treball [en línia]. Barcelona: TERMCAT, Centre de Terminologia; 2015–2024. Disponible a: <https://termcat.cat/ca/cercaterm/tos%2Bferina?type=basic> [consultada 9 març,2025].
 11. Etymologia: *Bordetella pertussis*. Emerg Infect Dis 2010;16:1278.
 12. Cherry JD. The history of pertussis (whooping cough); 1906–2015: facts, myths, and misconceptions. Curr Epidemiol Rep 2015;2:120–30.
 13. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Rowhani-Rahbar A, Baxter R. Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. Pediatrics 2013;131:e1716–e1722.
 14. Cherry JD, Brunnel PA, Golden GS, Karzon DT. Report of the task force on pertussis and pertussis immunization – 1988. Pediatrics 1988;81:933–84.
 15. Shapiro-Shapin CG. Pearl Kendrick, Grace Eldering y la vacuna contra la tos ferina. Emerg Infect Dis 2010;16:1273–8.
 16. Bart MJ. Global population structure and evolution of *Bordetella pertussis* and the relationship with vaccination. MBio 2014;5:e01074–14
 17. Public Health England. UK Standards for Microbiology Investigations: Identification of *Bordetella* species. London: Public Health England; 2020 Aug. Report No. UK SMI ID 5:4. Disponible a: <https://www.rcpath.org/static/762ddb8d-865b-4788->

a3af7703a4ec78d1/d29c055e-9b55-48af-83c3e700b03eb73b/uk-smi-id-5i4-identification-of-bordetella-species-august-2020-pdf.pdf [consultada 15 març,2025].

18. Bridel S, Bouchez V, Brancotte B, Hauck S, Armatys N, Landier A, et al. A comprehensive resource for *Bordetella* genomic epidemiology and biodiversity studies. *Nat Commun* 2022;13:3807
19. Mohamed YF, Manivannan K, Fernandez RC. *Bordetella pertussis*. *Trends Microbiol* 2023;31:1192-3.
20. Hewlett EL, Burns DL, Cotter PA, Harvill ET, Merkel TJ, Quinn CP, et al. Pertussis pathogenesis--what we know and what we don't know. *J Infect Dis* 2014;209:982-5.
21. Connelly CE, Sun Y, Carbonetti NH. Pertussis toxin exacerbates and prolongs airway inflammatory responses during *Bordetella pertussis* infection. *Infect Immun* 2012;80:4317-32.
22. Lefrancq N, Duret L, Bouchez V, Parkhill J, Salje H. Learning the fitness dynamics of pathogens from phylogenies. *Nature* 2025; 637: 683–90.
23. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:449-86.
24. Domenech de Cellès M, Rohani P. Pertussis vaccines, epidemiology and evolution. *Nat Rev Microbiol* 2024;22:722–35.
25. Kang HM, Lee TJ, Park SE, Choi SH. Pertussis in the post-COVID-19 era: resurgence, diagnosis, and management. *Infect Chemother* 2025;57:13-30.
26. Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics* 2001;108: e8.
27. Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Fry NK, George RC, Harrison TG, et al. Accelerating control of pertussis in England and Wales. *Emerg Infect Dis* 2012;18:38-47.
28. Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:612-4.
29. Witt MA, Katz PH, Witt DJ. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. *Clin Infect Dis* 2012;54: 1730-5.

30. Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión del Calendario de Vacunación. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016. Disponible a: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/docs/Revision_CalendarioVacunacion.pdf [consultada 16 març,2025].
31. Ministerio de Sanidad. Portal estadístico. SIVAMIN [Internet]. Disponible a: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/S/sivamin> [consultada 15 juliol,2025].
32. Grupo de trabajo vacunación en prematuros de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en prematuros. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, noviembre 2019. Disponible a: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/Vacunacion_Prematuros.pdf [consultada 16 març,2025].
33. Álvarez J, Álvarez FJ, Fernández-Miranda MC, Figueras T, Lofrío de Arce A, López M, et al. Vaccination in pregnancy. Consensus document of the CAV-AEP and the SEGO. *An Pediatr (English Ed)* 2024;100:268–74.
34. Generalitat de Catalunya. ORDRE SLT/261/2024, de 26 de desembre, per la qual s'actualitza el calendari de vacunacions sistemàtiques. Departament de Salut (DOGC Núm. 9320, de 31.12.2024). Disponible a: <https://portaldogc.gencat.cat/utillsE-ADOP/PDF/9320/2064991.pdf> [consultada 16 març,2025].
35. Torres de Mier M de V, López-Perea N, Masa Calles J. Situación de la tos ferina en España, 1998-2016. Análisis preliminar del impacto de la vacunación de tos ferina en embarazadas. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2018;26:43-5.
36. Nordholm AC, Emborg HD, Nørgaard SK, Nygaard U, Ronayne A, Nielsen LB, et al. Pertussis epidemic in Denmark, August 2023 to February 2024. *Euro Surveill* 2024;29:2400160.
37. Poeta M, Moracas C, Albano C, Petrarca L, Maglione M, Pierri L, et al. Pertussis outbreak in neonates and young infants across Italy, January to May 2024: implications for vaccination strategies. *Euro Surveill* 2024;29:2400301.
38. UK Health Security Agency. Confirmed cases of pertussis in

- England by month, 2024. London: GOV.UK; 2025. Disponible a: <https://www.gov.uk/government/publications/pertussis-epidemiology-in-england-2024/confirmed-cases-of-pertussis-in-england-by-month> [consultada 8 març,2025].
39. European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of pertussis cases in the EU/EEA, 8 May 2024. Stockholm: ECDC; 2024. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Increase%20in%20pertussis%20cases%20in%20the%20EU-EEA%20-%20May%202024%20FINAL.pdf> [consultada 8 març,2025].
 40. World Health Organization. Pertussis. Geneva: WHO; 2025. Disponible a: <https://www.who.int/health-topics/pertussis> [consultada 8 març,2025].
 41. Reicherz F, Li S, Watts AA, Goldfarb DM, Lavoie PM, Abu-Raya B. *Bordetella pertussis* infection following relaxation of COVID-19 non-pharmaceutical interventions in 2021-2023 in Vancouver metropolitan area, British Columbia, Canada. *Vaccine* 2024;42:126004.
 42. Jung SO, Moon YM, Kim SH, Sung HY, Kwon SJ, Kang YH, et al. Multilocus sequence analysis of housekeeping genes and antigenic determinant genes in *Bordetella pertussis* strains isolated in Korea. *Osong Public Health Res Perspect* 2011;2:115–26.
 43. Kim SH, Lee J, Sung HY, Yu JY, Kim SH, Park MS, et al. Recent trends of antigenic variation in *Bordetella pertussis* isolates in Korea. *J Korean Med Sci* 2014;29:328–33.
 44. Kim S, Lee J, Jung SO, Yoo J, Hwang K. Genotypic analysis of antigenic determinant genes and the toxin gene of *Bordetella pertussis* strains isolated in Korea, 2013-2019. *Public Health Wkly Rep* 2019;12:936–40.
 45. Bagcchi S. Pertussis cases rise in Denmark. *Lancet Infect Dis* 2023;23:e469. Erratum in: *Lancet Infect Dis* 2024;24:e13
 46. Monchausse T, Launay T, Rossignol L, Ait El Belghiti F, Brisse S, et al. Clinical characteristics of cases during the 2024 pertussis epidemic in France, January 2024 to December 2024. *Vaccine* 2025;51:126862.
 47. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII. Brote de tosferina España 2023-2024. Datos provisionales a 10 de diciembre de 2024. Madrid, diciembre 2024. Disponible a: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/brote_tosferina_2023-2024_10-

- diciembre-de-2024 [consultada 9 març,2025].
48. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII. Brote de tosferina España 2023-2024. Datos provisionales a 8 de julio de 2024. Madrid, julio 2024. Disponible a: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/informe_tosferina_brote_2023-2024-23-julio-2024 [consultada 9 març,2025].
 49. Marimón JM, Montes M, Vizuete N, Alvarez L, Aginagalde AH, Mir-Cros A, et al. Pertussis outbreak during 2023 in Gipuzkoa, North Spain. *Vaccines* 2024;12:1192.
 50. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Informe sobre la situació epidemiològica de la tos ferina a Catalunya (període 2014-2024). 03 de maig de 2024. Disponible a: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/11043/informe_situacio_epidemiologica_tos_ferina_catalunya_periode_2014_2024_2024.pdf?sequence=6&isAllowed=y [consultada 9 març,2025].
 51. Poltorak V, Cabré-Riera A, Martínez-Botías F, Borràs E, Clotet L, Sala MR, et al. Increase of pertussis cases in the Vallès region, Catalonia, Spain, September 2023 to April 2024. *Euro Surveill* 2024;29:2400332.
 52. Mooi FR, Van Der Maas NA, De Melker HE. Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation - 2 sides of the same coin. *Epidemiol Infect* 2014;142:685-94.
 53. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatric Infect Dis J* 2005;24:S58-61.
 54. Kevin L. Schwartz, Jeffrey C. Kwong, Shelley L. Deeks, et al. Effectiveness of pertussis vaccination and duration of immunity. *CMAJ* 2016; 188:E399-406.
 55. Chiappini E, Stival A, Galli L, de Martino M. Pertussis re-emergence in the post-vaccination era. *BMC Infect Dis* 2013;13:151.
 56. Chit A, Zivaripiran H, Shin T, Lee JKH, Tomovici A, Macina D, et al. Acellular pertussis vaccines effectiveness over time: A systematic review, meta-analysis and modeling study. *PLoS One* 2018;13:e0197970.
 57. Zhang S, Shan N, Qin J, Li Y, Liu C, Yang Y. Clinical and immunological predictors of severe pertussis in children: a nomogram-based prediction model. *BMC Infect Dis* 2025;25:959.
 58. Quinn H, Snelling T, Macartney C, McIntyre P. Duration of pro-

- tection after first dose of acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatrics* 2014; 133:e513-19.
59. Zamir Ch, Dahan D, Shoob H. Pertussis in infants under one year old: risk markers and vaccination status a case-control study. *Vaccine* 2015;33:2073-8.
 60. Juretzko P, von Kries R, Hermann M, Wirsing von König C, Weil J, Giani G. Effectiveness of acellular pertussis vaccine assessed by hospital-based active surveillance in Germany. *Clin Infect Dis* 2002;35:162-7.
 61. Barkoff AM, Mertsola J, Pierard D, Dalby T, Hoegh SV, Guillot S, et al. Pertactin-deficient *Bordetella pertussis* isolates: evidence of increased circulation in Europe, 1998 to 2015. *Euro Surveill* 2019;24:1700832.
 62. Cabal A, Schmid D, Hell M, Chakeri A, Mustafa-Korninger E, Wojna A, et al. Isolate-based surveillance of *Bordetella pertussis*, Austria, 2018-2020. *Emerg Infect Dis* 2021;27:862–71.
 63. Ivaska L, Barkoff A-M, Mertsola J, He Q. Macrolide resistance in *Bordetella pertussis*: current situation and future challenges. *Antibiotics* 2022;11:1570.
 64. European Centre for Disease Prevention and Control. External quality assessment scheme for *Bordetella pertussis* antimicrobial susceptibility testing, 2022. Stockholm: ECDC; 2023. Disponible a: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/bordetella-pertussis-antimicrobial-susceptibility-testing-2022_0.pdf [consultada 15 juny,2025].
 65. Bricks LF, Vargas-Zambrano JC, Macina D. Epidemiology of pertussis after the COVID-19 pandemic: analysis of the factors involved in the resurgence of the disease in high-, middle-, and low-income countries. *Vaccines* 2024; 12:1346.



REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA