



Robert Stempel College of Public Health & Social Work  
Department of Global Health  
Global Health Consortium



# TOSFERINA SITUACIÓN ACTUAL DE LA ENFERMEDAD Y RECOMENDACIONES PARA EL ABORDAJE: DESDE LA PREVENCIÓN AL TRATAMIENTO



# TOSFERINA SITUACIÓN ACTUAL DE LA ENFERMEDAD Y RECOMENDACIONES PARA EL ABORDAJE: DESDE LA PREVENCIÓN AL TRATAMIENTO

Documento de expertos

Consortio de Salud Global, Departamento de Salud Global, Escuela Robert Stempel de Salud Pública y Trabajo Social, Universidad Internacional de la Florida. ID# 800017319

Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica – SLIPE

3 de mayo de 2023

## Co-editores

### Dr. Carlos Espinal

Director, Consorcio de Salud Global

Departamento de Salud Global

Escuela Robert Stempel de Salud Pública y Trabajo Social

Universidad Internacional de la Florida

Miami, EE.UU.

### Dr. Roberto Debbag

Presidente de SLIPE

Buenos Aires, Argentina

## Co-autores



### ARGENTINA

Dra. Ángela Gentile



### COLOMBIA

Dr. Carlos Torres Martínez

Dra. Claudia Beltran-Arroyave

Dra. Cristina Mariño



### COSTA RICA

Dra. María Luisa Ávila-Agüero

Dr. Rolando Ulloa-Gutiérrez



### REPÚBLICA DOMINICANA

Dr. José Brea del Castillo

## Contenido

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	5
<b>IMPACTO DE LA ENFERMEDAD POR <i>Bordetella Pertussis</i> EN LA SALUD INFANTIL EN LA REGIÓN</b> .....	5
<b>RETOS PARA ALCANZAR LOS OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE Y LAS METAS DE LA AGENDA DE INMUNIZACIONES 2030 Y SU IMPACTO EN LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA ENFERMEDAD</b> .....	6
<b>MICROBIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA</b> .....	9
<b>EPIDEMIOLOGÍA</b> .....	10
<b>CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS</b> .....	11
<b>DEFINICIÓN DE CASO</b> .....	11
<b>INDICADORES PARA LA VIGILANCIA</b> .....	12
<b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO</b> .....	12
<b>DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO</b> .....	13
<b>EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES</b> .....	14
<b>MANEJO CLÍNICO Y TRATAMIENTO</b> .....	15
<b>PREVENCIÓN</b> .....	17
<b>TIPOS DE VACUNAS</b> .....	17
<b>VACUNAS COMBINADAS</b> .....	17
<b>INMUNOGENICIDAD</b> .....	18
<b>ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD</b> .....	20
<b>EMBARAZADAS</b> .....	20
<b>LACTANTES</b> .....	21
<b>PRE-ESCOLARES</b> .....	21
<b>ADOLESCENTES Y ADULTOS</b> .....	21
<b>CONTACTOS DE RECIÉN NACIDOS</b> .....	21
<b>MANEJO DE BROTES</b> .....	21
<b>DURACIÓN DE LA INMUNIDAD</b> .....	22
<b>CONCLUSIONES</b> .....	22
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	23

<b>Anexo 1 - INMUNIZACIÓN CONTRA BORDETELLA PERTUSSIS EN EL EMBARAZO</b> .....	24
<b>VACUNACIÓN DURANTE EL EMBARAZO</b> .....	24
<b>SEGURIDAD</b> .....	24
<b>INMUNOGENICIDAD</b> .....	25
<b>EFFECTIVIDAD</b> .....	25
<b>¿CUÁNDO VACUNAR A LA GESTANTE?</b> .....	25
<b>Anexo 2 - TOSFERINA: GUÍA RÁPIDA</b> .....	26
<b>REFERENCIAS</b> .....	27

## INTRODUCCIÓN

La infección por *Bordetella Pertussis* es altamente transmisible en niños y adultos susceptibles, con alta morbilidad y mortalidad especialmente en recién nacidos y lactantes. Tosferina es considerada un problema de salud pública, a pesar de ser una de las enfermedades inmunoprevenibles en la que se ha demostrado el control y la disminución de su incidencia con la utilización de vacunas.

Los factores relacionados con los cambios antigénicos de *B. Pertussis*, el diagnóstico y tratamiento inoportunos, el uso limitado de la profilaxis posterior a la exposición, la caída de la inmunidad adquirida a través de las vacunas e incluso por infección natural, la débil incorporación de estrategias de vacunación en grupos poblacionales específicos (embarazadas, adolescentes, adultos mayores, cuidadores de recién nacidos y lactantes), la incidencia de la enfermedad en adolescentes y adultos y la caída dramática de las tasas de vacunación exacerbada por el efecto pandémico, favorecen el resurgimiento de la infección y por ende hace necesario tener guías prácticas para su manejo y control. (1, 2)

## IMPACTO DE LA ENFERMEDAD POR *Bordetella Pertussis* EN LA SALUD INFANTIL EN LA REGIÓN

La Agenda de Inmunizaciones 2030 (AI2030) brinda un marco de referencia y una visión para alcanzar los objetivos globales de las inmunizaciones durante el periodo 2021-2030 y se enfoca en la atención primaria en salud y la cobertura universal. El principio fundamental es mantener los logros alcanzados en vacunación y avanzar en las metas de universalidad y acceso sin dejar a nadie atrás. Adicionalmente, la AI2030 incorpora las prioridades estratégicas que permitirán cumplir los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) 2030 a través de sus principios básicos. (3) (Tabla 1).

El trabajo multisectorial y transversal es indispensable para lograr la visión de la AI2030: “*Un mundo en el que todas las personas, en todas partes y a todas las edades, se beneficien plenamente de las vacunas para su salud y bienestar*”

Tabla 1. Prioridades estratégicas y principios básicos de la AI2030

Prioridades estratégicas	Principios básicos
Compromiso y demanda	Centrada en las personas
Cobertura y equidad	Adoptada por los países
Curso vital e integración	Basada en alianzas
Brotos y emergencias	Guiadas por los datos y la evidencia
Suministro y sostenibilidad	
Investigación e innovación	

En el contexto de los ODS, la inmunización como estrategia para reducir la mortalidad prevenible, se enmarca principalmente en el objetivo número 3 de Salud y Bienestar para todos. La meta 3.2 pretende para el 2030, impactar las muertes evitables del recién nacido y de los menores de 5 años, teniendo como indicadores la reducción de la mortalidad neonatal hasta 12/1,000

nacidos vivos y la mortalidad en menores de 5 años hasta 25/1,000 nacidos vivos (2). Adicionalmente, la inmunización contribuye con otros logros de los ODS como el Objetivo 10 Reducción de las Inequidades al prevenir enfermedades que afectan a los grupos más marginados.

## RETOS PARA ALCANZAR LOS OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE Y LAS METAS DE LA AGENDA DE INMUNIZACIONES 2030 Y SU IMPACTO EN LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA ENFERMEDAD

### 1. Acceso y coberturas de vacunación

Durante más de 40 años, las vacunas contra la tosferina han sido muy efectivos y han evitado alrededor de 760.000 muertes anuales alrededor del mundo.

En el 2020 cerca de 5 millones de niños menores de 5 años fallecieron, la mayoría de ellos por causas inmunoprevenibles (3). De acuerdo con los reportes globales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la UNICEF, 25 millones de niños no fueron vacunaron o lo hicieron parcialmente en el 2021, lo que representa 6 millones más que en el 2019, y 2 millones más que en el 2020. Adicionalmente el número de niños que tuvieron “cero dosis de vacunación” se incrementó en el 2021, pasando de 13 millones en el 2019 a 18 millones. (3) En las Américas esta cifra representa 1,8 millones de niños según las cifras del último reporte de UNICEF 2023 ( United Nations Children’s Fund, **The State of the World’s Children 2023: For every child, vaccination**, UNICEF Innocenti – Global Office of Research and Foresight, Florence, April 2023).

El Observatorio de Salud Global de la OMS reporta que la cobertura global de la tercera dosis de la vacuna DPT (Difteria, Pertussis, Tétanos) se redujo de 86% en el 2019 al 81% en el 2021. (4) En las Américas, la cobertura de la DPT3 alcanzó un 81% en comparación con 94% en el 2016. (Figura 1). Desde el 2016 esta cobertura viene presentando un descenso importante, el cual fue profundizado por la pandemia por la COVID-19. (5)

Figura 1. Tendencia de la tasa de cobertura de vacunación para todos los antígenos del PAI de la región de las Américas 2016-2021.



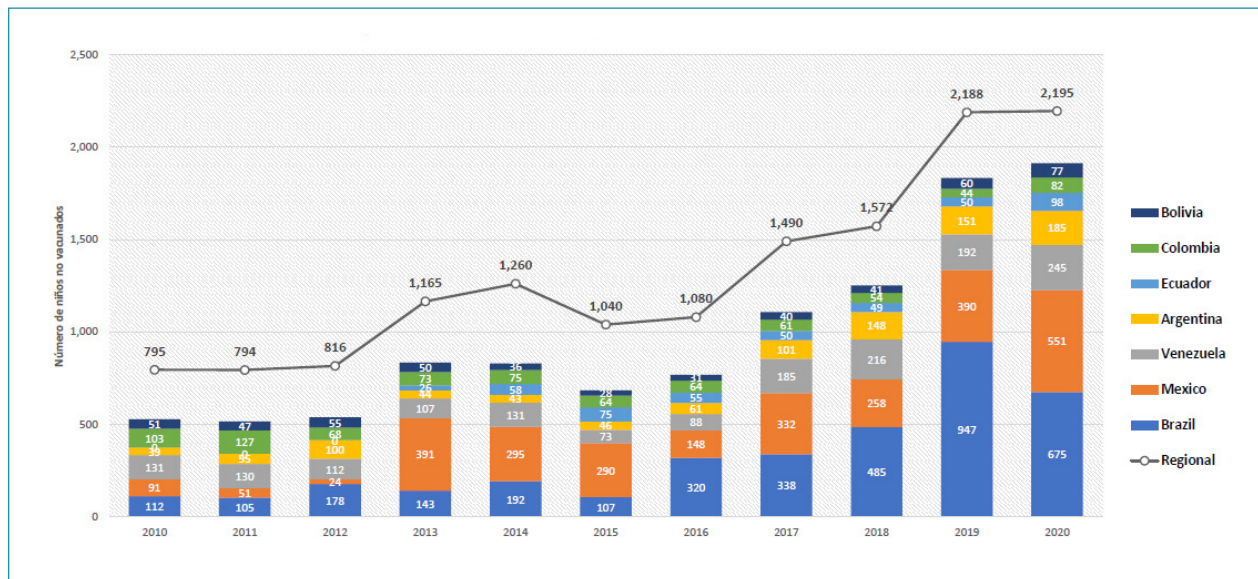


Tomado de: Agenda de Inmunización 2030: Una estrategia mundial para no dejar a nadie atrás.

Disponibile en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/strategy/ia2030/ia2030-document---spanish.pdf?sfvrsn=5389656e\\_69&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/strategy/ia2030/ia2030-document---spanish.pdf?sfvrsn=5389656e_69&download=true)

Esta disminución en las coberturas de vacunación se refleja en una cifra creciente y alarmante de niños no vacunados contra Pertussis, Difteria y Tétanos en el 2018, 2019, 2020 y 2021. (Figura 2).

Figura 2. Niños no vacunados DTP3 en América Latina y el Caribe (Tasa por 1,000 menores de 1 año).



Fuente: Datos de UNICEF: Immunization coverage estimated dashbord. Actualizado en Julio 2022.

Disponibile en: <https://data.unicef.org/resources/immunization-coverage-estimates-data-visualization/>

Adicionalmente, se observa en la región una disminución más acentuada en los países de ingresos medianos y bajos, donde para el 2021 la cobertura de DTP3 en países de bajos ingresos fue de 77% mientras en países de ingresos altos fue del 93.8%. (4) (Tabla 2)

Tabla 2. Países con coberturas menores del 80% para DPT3 y número total de niños no vacunados para DPT3.

País	Coberturas menores al 80% para DPT3	Número de niños no vacunados con DPT3
Haití	51%	127,000
Venezuela	56%	196,000
Brasil	68%	874,000
Bolivia	70%	77,000
Ecuador	72%	83,000
Surinam	72%	3,000
Panamá	74%	20,000
Argentina	76%	150,000

Honduras	77 %	49,000
México	78 %	410,000
El Salvador	79 %	21,000
Guatemala	79 %	77,000

Fuente: Datos de UNICEF: Immunization coverage estimated dashbord. Actualizado en Julio 2022.

Disponible en: <https://data.unicef.org/resources/immunization-coverage-estimates-data-visualization/>

Ante este panorama crítico en la reducción de las coberturas para DPT3 y el número creciente de niños con “cero vacunación” para DPT1 se espera una reemergencia de la tosferina en la región y presencia de brotes en los países con las más bajas tasas de coberturas. La realidad es que contrario al sarampión o la difteria, la tosferina se ha mantenido con un muy bajo reporte de casos, muertes y escasos brotes aislados, lo que podría corresponder a un fenómeno de sub-registro asociado a una reducción en la vigilancia sistemática de la pertussis, histórica y profundizada en los años pandémicos del 2020 y 2021.

## 2. Crisis humanitaria en las Américas

La crisis humanitaria ocasionada por los desastres naturales, el cambio climático, la violencia y la situación económica y social precarias en muchos países, ha obligado a la población a desplazarse hacia otros países en busca de mejores oportunidades de vida. Globalmente, para finales del 2021 cerca de 89 millones de personas fueron desplazadas de su país de residencia, siendo la población pediátrica un 41% de estas poblaciones migrantes. Para principios del 2022 esta cifra pasó por primera vez a los 100 millones. (6) Esta situación crítica incrementa las brechas en coberturas vacunales. En Ucrania, por ejemplo, de acuerdo con la OMS se ha reportado más de 2.000 casos de tosferina en el 2018 y 2019 y 1.410 casos en el 2020. (5)

En las Américas se reportan 5,1 millones de desplazados a través de las fronteras, siendo un 86% de origen venezolano, y cerca de 2 millones (40%) de niños menores de 15 años. Los principales destinos de esta población son los Estados Unidos de Norteamérica, Colombia, Chile y México. Para finales del 2021, Colombia había recibido más de 1,8 millones de desplazados, Perú 797.300 y Ecuador 560.000. Esta situación ha favorecido las bajas coberturas de vacunación y la emergencia de brotes de sarampión y difteria en la región. (6-9)

## 3. Vigilancia epidemiológica

La vigilancia epidemiológica de las enfermedades inmunoprevenibles ha sido afectada por la pandemia por la COVID-19 y el caso de pertussis no es la excepción. De acuerdo con los reportes de la OMS, el número promedio de casos entre el 2000-2019 fue de 167.000, pero en el 2020 se redujo en un 59%. Entre las posibles causas se encuentra el deterioro de la vigilancia epidemiológica durante la era de la COVID-19, lo cual en Latinoamérica y el Caribe es crítico pues incluso en los años previos, estos sistemas de vigilancia ya eran débiles en muchos países de la región. (9)

Estos sistemas de vigilancia son muy limitados, especialmente en los países de economías intermedias y bajas (LMIC). Entre el 2016-2018 cerca del 46% de los países con economías de bajos y medianos ingresos no reportaron casos a la base de datos de la OMS.



Los factores que afectan la vigilancia epidemiológica y por ende la estimación real de la carga de la enfermedad se convierten en los retos para el control e incluyen:

- ▶ La escasa vigilancia de las enfermedades inmunoprevenibles en algunos países donde existe mayor preocupación por elevar las tasas de coberturas que en detectar la enfermedad. Adicionalmente, el reporte de la tasa de mortalidad atribuida a pertussis es deficiente debido a las dificultades de los registros de mortalidad por causas específicas.
- ▶ La insuficiente red de laboratorios de diagnóstico con las tecnologías apropiadas y oportunas.
- ▶ La carencia de sistemas de vigilancia epidemiológica de pertussis en adolescentes y adultos, y en casos leves de enfermedad que usualmente requieren manejo ambulatorio.
- ▶ La falta de reconocimiento de la enfermedad por los pacientes y el personal de salud, lo que implica un reto en educación médica continua.

## MICROBIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

*B. Pertussis* es un cocobacilo gramnegativo carente de motilidad que puede elaborar diversos productos activos, algunos antigénicos y otros no. Entre estos se encuentran toxinas y moléculas de adhesión, que, en conjunto, determinan las características clínicas de la enfermedad y la respuesta inmunitaria que provoca. Los seres humanos son los únicos hospederos. (1)

La familia *Bordetella* comprende 10 especies, *B. parapertussis* que causa una enfermedad similar a la *B. Pertussis* pero usualmente menos grave; *B. holmesii* la cual se ha descrito en presencia de septicemia y de infecciones respiratorias similares a la tosferina clásica, *B. bronchiseptica* que es más común en animales, pero también puede causar enfermedad respiratoria en humanos. (10, 11)

*B. Pertussis* no invade el torrente sanguíneo ni células de la submucosa, pero exhibe tropismo por células ciliadas del epitelio nasofaríngeo y del árbol traqueobronquial. Son varios los serotipos, de acuerdo con su composición en aglutinógenos siendo los tipos 1, 2 y 3 los más usuales. (11)

Las moléculas de adhesión y las toxinas más conocidas son: Hemaglutinina filamentososa (HAF), la pertactina, el factor de colonización traqueal y los aglutinógenos (numerados del 1 al 6). Los tres primeros son incluidos en las vacunas acelulares para mejorar su eficacia. Con relación a las toxinas producidas por la bacteria se describen la citotoxina traqueal (CTT), toxina de adenilciclase (TAC) y la toxina pertussis (TP). Esta última es una exotoxina estructurada y tiene un papel activo en la patogenicidad y las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Por su alta capacidad inmunogénica hace parte de todas las vacunas acelulares producidas hasta hoy. Otras toxinas son la endotoxina, la toxina termolábil (TTL), la toxina dermonecrotica (TDN) y las proteínas autotransportadoras clásicas. (11)

Se considera que la fisiopatología es explicada por la interacción coordinada de varios factores de virulencia, incluso que la infección por *B. Pertussis* es el clásico ejemplo de una enfermedad mediada por toxinas. (11) Inicialmente, la bacteria, a través de la inhalación de microgotas aerosolizadas de las secreciones respiratorias, se adhiere y coloniza las células ciliadas en la nasofaringe (utilizando sus factores de adherencia), para posteriormente proliferar y diseminarse a células ciliadas traqueobronquiales. Las toxinas como la CCT y TTL producen ciliostasis e injuria del epitelio respiratorio, dando como resultado la coriza y tos. (11)

El proceso continúa con la producción de TAC y TP, las cuales inducen mayor daño local provocando las manifestaciones graves de la enfermedad. La TAC por ejemplo inhibe la enzima adenilato ciclasa, resultando en acumulación de AMP cíclico (cAMP) que, dentro de las células fagocíticas, inhibe la actividad oxidativa e induce la apoptosis, causando disfunción del sistema inmunológico y en las células respiratorias de la función mucociliar. (11)

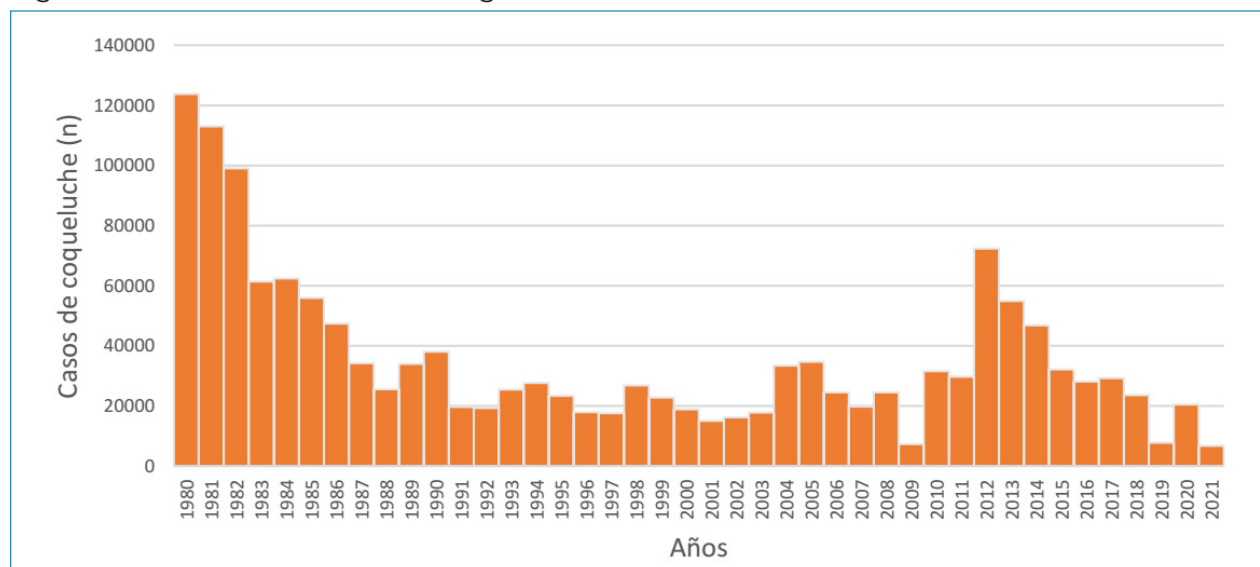
Hay varios factores que inciden en la gravedad del cuadro, como son la edad del paciente, la potencia de la respuesta inmunitaria y el grado de diseminación bacteriana sistémica. En los lactantes usualmente la enfermedad se manifiesta de manera grave, las bacterias descienden de las vías respiratorias superiores a las inferiores y, a través de un mecanismo poco claro, producen bronquitis necrosante, daño alveolar difuso, hemorragia intraalveolar, edema fibrinoso, infiltrados alveolares ricos en macrófagos, linfangiectasia o bronconeumonía neutrofílica. Se plantea que la coinfección con virus como el adenovirus y el virus respiratorio sincitial conducen a una enfermedad más grave. (11) Cherry plantea que el grado de leucocitosis con linfocitosis y la rapidez del aumento en el recuento de glóbulos blancos, se relacionan con la aparición de hipertensión pulmonar irreversible y muerte. Además, propone que no hay proceso inflamatorio a menos que haya una infección secundaria. (12, 13)

Aunque todavía no hay datos para explicar claramente la fisiopatología de la encefalopatía tosferinosa, las biopsias cerebrales de lactantes con esta complicación revelaron hemorragia cerebral y atrofia cortical. Sin embargo, no se puede establecer que estos hallazgos patológicos sean productos por las toxinas de *B. Pertussis* en el cerebro o sean el resultado de hipoxia. (11)

## EPIDEMIOLOGÍA

La tosferina es endémica en todos los países, y se presentan ciclos epidémicos cada 2 a 5 años. Puede presentarse a cualquier edad, pero es más grave, y en ocasiones mortal, en lactantes menores de 12 meses en países en desarrollo con una tasa de letalidad que puede llegar al 4%. (14, 15).

Figura 3. Casos de tosferina en la región de las Américas. 1980-2021



Fuente: Organización Mundial de la Salud. Pertussis: Reported cases by WHO region.

Disponible en: [https://apps.who.int/gho/data/view.main.1520\\_43?lang=en](https://apps.who.int/gho/data/view.main.1520_43?lang=en)

Según la OMS, los casos reportados a nivel global entre 2010 y 2019 osciló entre 150.000 y 250.000 casos anualmente. (16) Sin embargo entre 2020 y 2022 el reporte de casos disminuyó. Por ejemplo, en la región de las Américas en el año 2021 se registró el menor número de casos (6.714 casos) de la serie de los últimos 40 años. (figura 3) Este fenómeno después de la pandemia de la COVID-19 y ante el descenso de las coberturas de vacunación, permite pensar que exista la posibilidad de que la enfermedad actualmente esté subdiagnosticada o sub registrada. (16) La disminución de la incidencia no ha afectado su periodicidad, lo cual apunta a que el agente infeccioso continúa circulando en la comunidad. (17)

## CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

1. Transmisión: Es una enfermedad muy contagiosa, se transmite de persona a persona mediante gotas respiratorias producidas al toser o estornudar, o por contacto directo con las secreciones respiratorias de personas en estado contagioso. Los adolescentes y los adultos son reservorios frecuentes y fuentes de infección para los lactantes. (18)

2. Incubación: los síntomas comienzan de 7 a 10 días después de la exposición, o en menos tiempo en los lactantes con periodos de incubación que oscilan entre 4 a 121 días. (18)

3. Transmisibilidad: las tasas de ataque secundario pueden ascender hasta 90% entre los contactos de familiares susceptibles, y hasta 50% a 80% en las escuelas. Algunos autores han descrito el número reproductivo básico (Ro) de Pertussis entre 12-17 en personas susceptibles, incluso más alto que el de rubeola, sin embargo, en otros se ha descrito de 5,5. (19) Los pacientes sin tratamiento pueden transmitir la infección durante tres semanas o más a partir del comienzo de la fase catarral que se considera la fase más contagiosa. (17) No se ha definido la existencia del estado de portador asintomático. Los adolescentes y adultos son la fuente más frecuente de transmisión a los lactantes más pequeños que no han sido vacunados. Una revisión sistemática acerca de la fuente de infección en lactantes menores de 6 meses mostró que los contactos familiares habían sido la fuente de *B. Pertussis* en la mayoría de los casos en que se había podido determinar el caso índice. Los progenitores representaron cerca de 55% de las fuentes de transmisión. (20)

## DEFINICIÓN DE CASO

Las variaciones en definición de caso ha sido un reto para la vigilancia, sin embargo, en el Taller Latinoamericano de Tosferina 2019 convocado por OPS en Buenos Aires, un grupo de expertos trabajó en la unificación de definición de caso lo cual mejoraría la calidad del dato en el reporte y seguimiento de la carga de enfermedad. (Tabla 3)

Tabla 3. Definición de caso tosferina. Información no publicada discutida en Taller Latinoamericano de Tosferina 2019. Buenos Aires.

Tipo de caso	Definición
<b>Confirmado por laboratorio</b>	Caso confirmado por laboratorio o por nexo epidemiológico
<b>Compatible</b>	Caso sospechoso, clínicamente compatible con tos ferina, del cual no se tomó una muestra, o bien se tomó, conservó o procesó incorrectamente, con resultados negativos

<b>Descartado</b>	Caso sospechoso cuya investigación demostró que no presentaba una clínica compatible con tos ferina o que los exámenes de laboratorio realizados comprobaron otro diagnóstico y se descarta del sistema de vigilancia y no se cuenta en el recuento de casos.
<b>Sospechoso</b>	<p><b>Menores de 6 meses:</b> Cualquier infección respiratoria aguda, acompañada de al menos uno de los siguientes síntomas: tos paroxística, estridor, apnea, cianosis, vómitos después de la tos, afebril o con fiebre baja.</p> <p><b>6 meses - 10 años:</b> Cualquier infección respiratoria con tos que dura más de una semana, acompañada por uno o más de los siguientes síntomas: tos paroxística acompañada de estridor o vómitos después de la tos, sin otra causa aparente. Existencia de vínculo epidemiológico, que se puede definir como haber estado expuesto a un adolescente o adulto (generalmente un miembro de la familia) con una tos prolongada no febril.</p> <p><b>Mayores de 10 años:</b> Todas las infecciones respiratorias con tos con más de 14 días de duración, independientemente de la presencia de paroxismos, expectoración o tos emetizante.</p>

Elaboración: Dra. A. Gentile.

[https://www.sabin.org/app/uploads/2022/05/LAPertussisMtgReportSpanish\\_Final\\_7.10.19.pdf](https://www.sabin.org/app/uploads/2022/05/LAPertussisMtgReportSpanish_Final_7.10.19.pdf)

## INDICADORES PARA LA VIGILANCIA

El uso de indicadores para la vigilancia de la enfermedad podría ser útil para evaluar la calidad de la notificación de casos, detectar áreas de silencio epidemiológico y precisar las áreas en las que faltan más recursos o capacitación. Entre los indicadores figuran los siguientes:

- ▶ Porcentaje de casos en los que la investigación ha sido adecuada: definida cómo aquella que abarca el diligenciamiento del formulario de investigación, la obtención de muestras y la elaboración de una lista de contactos cercanos. Meta: 80%
- ▶ La oportunidad con que se investigan los casos: porcentaje de casos investigados en un plazo de 48 horas. Meta: 80%
- ▶ Porcentaje de casos sospechosos en los que se ha obtenido una muestra para el laboratorio. Meta: 80%
- ▶ La idoneidad del momento en el que se realizan las pruebas de laboratorio evaluada como el porcentaje de muestras recibidas en el laboratorio en el plazo máximo de 2 días desde su obtención y en la oportunidad del resultado (PCR: 2 días, Cultivo: 5 días). Meta 80%

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de tosferina (tos convulsa o tos convulsiva) se basa en la historia clínica, teniendo en cuenta los síntomas y signos descritos en la enfermedad. (18) Sin embargo, por la presentación insidiosa de los síntomas y la baja sensibilidad de estos, es un reto para el personal de salud; en una revisión sistemática de la literatura sobre el diagnóstico de *B. Pertussis*, se documentó que la especificidad de la evaluación clínica es buena (85%), pero la sensibilidad es muy baja (45%), lo que significa que más de la mitad de los casos pueden pasar desapercibidos, (21)

por lo cual se requiere aumentar el índice de sospecha en niños y adultos, particularmente en escenarios de bajas coberturas vacunales. (21)

Las manifestaciones clínicas son variables según la edad y estado de inmunización. El periodo de incubación de *B. Pertussis* es de 7 a 10 días y la enfermedad puede ser prolongada, incluso más allá de 12 semanas. (22) Los síntomas con mayor sensibilidad son la tos paroxística (75%) y la tos emetizante (55%). (21)

En lactantes o niños no inmunizados, se describen tres fases de la enfermedad; inicialmente una **fase catarral** que dura entre una a dos semanas, suele ser afebril y simula un resfriado común con congestión nasal, rinorrea, inyección conjuntival, odinofagia y decaimiento. (2, 21, 22) En esta fase existe mayor riesgo de transmisión pues las secreciones son más infecciosas y el diagnóstico de *B. Pertussis* es inusual. (23)

La **fase paroxística** se presenta durante dos a seis semanas, pero puede prolongarse hasta 10 semanas. (18, 23) Se caracteriza por eventos intensos de tos (5 a 10 eventos) en una sola espiración, seguido del clásico estridor inspiratorio profundo. Estos episodios son más frecuentes durante la noche, con un promedio de 15 en 24 horas y pueden acompañarse de cianosis, salivación, lagrimeo y vómito. Vale la pena resaltar que los niños más pequeños pueden presentar apneas como único síntoma. (21)

La **fase convaleciente** dura entre una a doce semanas y se caracteriza por una recuperación gradual con disminución de la frecuencia de los episodios de tos; sin embargo, pueden ocurrir recaídas de la tos paroxística, usualmente relacionadas a coinfección viral o bacteriana. (2)

La presentación clínica de tosferina en adolescentes y adultos es inespecífica, con presencia de tos y coriza sin el clásico estridor inspiratorio, lo cual es un reto en el control de la enfermedad ya que el índice de sospecha en esta población es muy bajo. (22)

Dentro del diagnóstico diferencial se incluyen otras infecciones que producen tos en accesos de larga duración sin presencia de fiebre, como *Mycoplasma pneumoniae*, adenovirus, bocavirus, virus respiratorio sincitial entre otros. En estos casos la presencia de linfocitos mayores a 10.000 en el hemoleucograma, puede ser útil para incrementar la sospecha diagnóstica de *B. Pertussis*. (11)

## DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

*B. Pertussis* crece en agar Bordet-Gengou o Regan-Lowe entre 35 °C y 37 °C. (22) Existen tres métodos para su diagnóstico: 1. Crecimiento en cultivo, 2. Presencia de anticuerpos específicos (anti-PT y anti-FHA) o 3. Técnicas moleculares como reacción en cadena de la polimerasa (PCR). (2)

*Bordetella* spp. puede recuperarse en cultivo de muestras nasofaríngeas dentro de las primeras 2 semanas de tos en un 80% de los casos si no se han administrado antibióticos previamente, (2, 11, 23, 24) sin embargo, el crecimiento de la bacteria es difícil, requiere un período de incubación mínimo de 7 días y su rendimiento diagnóstico se afecta por el uso previo de antimicrobianos o el antecedente de inmunización. Si la muestra es obtenida luego de 3 semanas, la posibilidad de recuperar *B. Pertussis* en el cultivo es del 1 a 3%. (24)

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) es el nuevo estándar de oro. La muestra se obtiene a través de hisopado o aspirado nasofaríngeo, se debe realizar en las primeras tres a cuatro



semanas de enfermedad, permite un resultado más rápido y es más sensible que el cultivo especialmente en los casos de enfermedad leve o con uso reciente de antibióticos. (23)

La detección de anticuerpos ha sido útil cuando el inicio de los síntomas supera las tres semanas o en los casos en los cuales se ha administrado antimicrobianos, (23) sin embargo, su papel en escenarios clínicos es limitado y sólo se recomienda su uso para estudios epidemiológicos; en estos casos, es necesaria la evaluación pareada de las muestras en fase aguda y convalescente para demostrar un incremento en los niveles de anticuerpos de al menos 4 veces con respecto al valor inicial. (22, 24) A pesar de que no hay consenso en los puntos de corte para la evaluación aislada de anticuerpos, Macine y Evans proponen que en los niños o adultos que no han sido vacunados recientemente, la presencia de anticuerpos IgA o IgG antiPT pueden confirmar la infección aguda. El umbral sugerido es  $\geq 62,5$  UI/ml a  $\geq 80$  UI/ml para anti-PT IgG que indica infección por tos ferina dentro de los últimos 12 meses, y  $\geq 100$  a  $\geq 125$  UI/ml como evidencia de infección aguda. (25) La evaluación de anticuerpos no es útil en menores de seis meses por interferencia con anticuerpos maternos transferidos por la placenta. (24, 26)

Por último, no se recomienda la realización de inmunofluorescencia directa por su baja sensibilidad y especificidad. (11)

## EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES

Las complicaciones son muy frecuentes, principalmente en lactantes. Se estima que más de la mitad de los niños menores de 6 meses requieren de hospitalización. La mortalidad es de alrededor 1%, y la letalidad del 4%, siendo la mayoría de los casos (50%) en niños menores de 2 meses de edad. (24)

Dentro de las complicaciones se incluye: apneas, hipertensión pulmonar, requerimiento de oxígeno, necesidad de ventilación mecánica, neumonía bacteriana, convulsiones, encefalopatía y muerte. (2) La complicación más común y que se asocia con mayor letalidad, es el desarrollo de la neumonía bacteriana secundaria la cual se puede presentar en el 5-8% de los casos. (2) Los lactantes menores de 6 meses tienen un riesgo incrementado de insuficiencia respiratoria y por ende de falla cardiopulmonar y muerte por hipertensión pulmonar severa. (11)

Los criterios de hospitalización incluyen dificultad respiratoria, incapacidad para la vía oral, cianosis o apnea y convulsiones. Algunos expertos consideran que la edad menor a 4 meses es un indicador per se para admisión si hay sospecha clínica o diagnóstico confirmado. Todos los neonatos con tosferina deben ser referidos urgentemente a un centro de manejo especializado ya que la mortalidad es más frecuente en este grupo de edad. (27)

Las complicaciones de la tosferina en adultos y adolescentes son menos frecuentes, sin embargo, por aumento de la presión intratorácica, puede ocurrir neumotórax, epistaxis, hemorragia subconjuntival, prolapso rectal, incontinencia urinaria, fractura costal, síncope, e incluso se han descrito complicaciones neurológicas como encefalopatía, hematoma subdural entre otras. (2)

Dentro de los predictores de gravedad se encuentra la edad menor de 2 meses, antecedente de prematuridad, la presencia de fiebre y de coinfecciones virales o bacterianas, así como la presencia de leucocitosis, en particular del recuento de linfocitos. (2, 11, 28)

## MANEJO CLÍNICO Y TRATAMIENTO

El manejo del niño o adolescente con tosferina confirmada o con alto índice de sospecha incluye la terapia de soporte respiratorio, hídrico, alimentario y seguimiento clínico riguroso dirigidos a la identificación temprana de las complicaciones y el inicio precoz del manejo de soporte vital si las mismas se presentan. (27)

El tratamiento con antimicrobianos es útil si se ofrece en la fase catarral dentro de los primeros 5 días desde el inicio de los síntomas, buscando reducir la transmisión a los contactos y posiblemente la gravedad de la enfermedad e instauración de complicaciones. (29) La profilaxis post-exposición a contactos cercanos es recomendada con los mismos antibióticos utilizados como tratamiento. (11, 30)

Todos los casos sospechosos de Pertussis que se encuentren sintomáticos deben aislarse bajo medidas de aislamiento de gota (colocar mascarilla quirúrgica al paciente o en un lugar con condiciones de aislamiento por gotas), debe tomarse una muestra de aspirado o hisopado nasofaríngeo y/o suero, además de iniciar el tratamiento antibiótico específico. El aislamiento se debe mantener hasta completar 5 días de terapia antibiótica o hasta 21 días desde el diagnóstico si la terapia antimicrobiana no se administró. Es importante enfatizar que si el niño o el adolescente sigue con tos luego de este tiempo no se considera contagioso, por ende, no requiere manejo antimicrobiano adicional a menos que se haya la sospecha o confirmación de una sobreinfección. Estos pacientes tampoco ameritan políticas de aislamiento. (11, 29)

Tratamiento antimicrobiano: el tratamiento antimicrobiano en los pacientes con tosferina debe ser iniciado de manera temprana una vez se sospeche el diagnóstico o se haya confirmado una posible exposición a paciente infectado. (11, 31) La instauración del tratamiento no solo reduce el período de transmisibilidad, sino que puede disminuir la gravedad, duración y riesgo de las complicaciones particularmente en los niños más pequeños si se inician en la fase catarral de la enfermedad. (29, 30)

En general, los pacientes infectados no son contagiosos luego de 5 días de tratamiento antibiótico apropiado. (29, 30) Se aclara que los antibióticos no reducen la duración de la tos en la mayoría de los pacientes. (31)

Tabla 4. Recomendaciones de tratamiento antibiótico

Medicamento	Dosis para neonatos, lactantes y niños de menos de 50 kg	Dosis para adolescentes y adultos de más de 50 kg
<b>Azitromicina</b>	<6 meses: 10 mg/kg/día por 5 días >6 meses: 10 mg/kg día 1 seguido de 5 mg/kg/día por 4 días más (máximo: 250 mg)	500 mg día 1 seguido de 250 mg por 4 días más
<b>Claritromicina</b>	>1 mes: 15 mg/kg/día dividido en 2 dosis por 7 días (máximo: 500 mg cada 12 horas)	500 mg cada 12 horas por 7 días
<b>Eritromicina</b>	La forma preferida es el estolato >1 mes: 40-50 mg/kg/día dividido en 4 dosis por 14 días (máximo: 2 g/día)	Preferiblemente no usar estolato 2 g/día dividido en 4 dosis al día por 7-14 días
<b>Trimetoprim-Sulfametoxazole<sup>1</sup></b>	>2 meses: TMP 8 mg/kg/día SMX 40 mg /kg cada 12 horas por 14 días	160mg TMP/800 mg SMX VO cada 12 horas por 14 días

<sup>1</sup> sólo en pacientes que no toleran macrólidos o en los cuales está contraindicado su uso (ejemplo: alergia). No se recomienda en menores de 2 meses, en gestación ni lactancia.

Consideraciones específicas del tratamiento: Los 3 macrólidos se consideran igualmente apropiados como primera línea de tratamiento o profilaxis de tosferina en niños mayores de 6 meses. En neonatos el antimicrobiano de elección es la azitromicina. (30) El uso de eritromicina en menores de un mes está asociado a riesgo elevado de estenosis hipertrófica del píloro por lo que no se recomienda su uso. Las penicilinas y las cefalosporinas no se consideran efectivas. (27, 31) Se han reportado recientemente casos de *B. Pertussis* resistente a macrólidos, pero continúan siendo muy escasos. Las coinfecciones bacterianas ocurren con frecuencia en el paciente con tosferina grave y se puede requerir modificación del tratamiento de acuerdo con la sospecha clínica. (27, 31-32)

Profilaxis Post-exposición: En los contactos cercanos con exposición a un caso infeccioso, se debe iniciar profilaxis post-exposición (PPE) tan pronto como sea posible y hasta un máximo de 21 días del contacto (período máximo de incubación) para limitar la transmisión secundaria.

Se considera un contacto cercano o próximo a los miembros del grupo familiar, a los compañeros de guardería del contacto y a todo aquel que haya estado con el caso índice por más de 4 horas al día. (30) También deben considerarse dentro del grupo de alto riesgo de enfermedad grave los niños menores de 12 meses, las gestantes especialmente en el 3er trimestre y aquellos con condiciones preexistentes respiratorias o cardíacas que se puedan exacerbar por la tosferina o en sus contactos. (29, 32) No hay que olvidar que los trabajadores de la salud tienen un riesgo alto de exponerse (especialmente si no se protegen) o exponer a sus contactos de alto riesgo. (11, 29)

La PPE se recomienda independientemente de la edad o del estatus de vacunación ya que la inmunidad post-inmunización no es absoluta ni previene confiablemente el desarrollo de infección. (11, 31) Los medicamentos y dosis recomendadas son las mismas utilizadas para el tratamiento (Tabla 4).

Los contactos deben ser cuidadosamente vigilados por 3 semanas luego del último contacto con la persona infectada monitorizando la aparición de síntomas respiratorios. Sus síntomas pueden ser leves o moderados y por lo tanto no fácilmente reconocibles como asociados a tosferina y pueden ser fuente importante de transmisión. En adultos que cuidan a niños infectados incluyendo personal de salud y educativo, existe un riesgo importante de contraer la enfermedad. (11, 29)

Usualmente, no se recomienda la PPE en grupos grandes de estudiantes especialmente en el contexto de transmisión comunitaria, pero se deben considerar excepciones en casos específicos (pacientes en alto riesgo o contactos de personas con riesgo alto). (30) Tampoco se recomienda PPE en personas expuestas a *B. parapertussis*.

Manejo de soporte: El paciente debe permanecer bien hidratado y se debe ofrecer alimentación en pequeñas porciones y más frecuentes puede ayudar a prevenir la emesis asociada a los accesos de tos quintosa. Igualmente es importante instruir a la familia sobre la importancia de evitar irritantes respiratorios como polvo, cigarrillo e inhalantes químicos. (32)

El manejo de antitusivos, aunque frecuentemente utilizados y prescritos es en general inefectivo. (29, 31) Por supuesto, el paciente con antecedentes de patología alérgica respiratoria en quienes se detecte broncoespasmo se puede beneficiar el uso de broncodilatadores inhalados o nebulizados.

## PREVENCIÓN

### TIPOS DE VACUNAS

Las vacunas contra pertussis utilizadas hoy en el mundo son las de células enteras y las acelulares. Las primeras consisten en suspensión de organismos muertos y estas se asocian con mayor reactogenicidad que las acelulares. Los efectos secundarios de estas vacunas de células enteras (DwPT), incluyen aquellos locales y sistémicos. (30, 33) Dentro de los primeros, destacan el eritema en el sitio de la aplicación, edema y dolor local. Dentro de los sistémicos, fiebre, irritabilidad, llanto persistente, malestar general, y somnolencia son los más comunes. Dichos efectos suelen ser más frecuentes dentro de las primeras 48 horas posterior a su administración. (34)

A pesar de que las vacunas acelulares (DaPT, Tdap) pueden presentar estos mismos efectos secundarios locales y sistémicos, su incidencia es mucho menor. Las vacunas acelulares contienen toxina de pertussis (TP) inactivada o detoxificada mediante algunos métodos químicos como el peróxido de hidrógeno, formaldehído o glutaraldehído, o mediante técnicas de genética molecular. Las vacunas acelulares difieren de las de células enteras respecto al contenido y cantidad de antígenos, los métodos de producción, y el contenido del adyuvante, lo cual explica alguna de las diferencias en las respuestas inmunes a estas. (35)

### VACUNAS COMBINADAS

Las vacunas combinadas, definidas como las que contienen antígenos que pertenecen a dos o más microorganismos, se conocen desde hace más de 70 años, desde que en 1948 se autorizó la vacuna DTPw (componente de tosferina de células enteras). A partir de ella, y de la DTPa (componente de tosferina acelular), se han desarrollado nuevas combinaciones que han culminado en las vacunas pentavalente (DTPa-VPI-Hib) y hexavalente (DTPa-VPI-HB-Hib). (43)

En Latinoamérica, los países utilizan vacunas combinadas, la mayoría pentavalente de componente tosferina de células enteras, otros como Costa Rica, Chile, Panamá y México utilizan la penta/hexavalente con componente acelular para tosferina.

La necesidad de simplificar esquemas y mejorar la adherencia de estos, aumentado las coberturas, requiere que las tendencias con el uso de vacunas a nivel mundial involucren:

- ▶ Vacunas purificadas, seguras y efectivas
- ▶ Aumento estable y significativo en el número de antígenos
- ▶ Más antígenos, menos inyecciones lo cual implica una solución práctica
- ▶ Vacuna contra tosferina acelular que disminuye la reactogenicidad y aumenta la adherencia al esquema.
- ▶ Consenso para tener un calendario vacunal práctico

Basados en las premisas anteriores, diferentes organizaciones han recomendado el uso de vacunas combinadas, entre ellos los CDC (44) y la Academia Americana de Pediatría (44) como se observa en su escrito: *“El uso de las vacunas combinadas es preferible al uso de inyecciones*

*separadas por componentes antigénicos equivalentes. Las vacunas combinadas reducen el dolor y la resistencia en administrar múltiples inyecciones".* Entre los beneficios de su utilización se mencionan la reducción en el número de punzadas, menor dolor e incomodidad, protección oportuna, menos visitas médicas, molestias y costos. Por otro lado, se reducen los errores de registro y ambigüedades en los nombres de las combinaciones de vacunas.

Estudios clásicos (45-47) demuestran que el llanto en los niños aumenta de 0,4 a 1 minuto por cada inyección y el tiempo de vista de los padres aumenta de 1,1 a 7 minutos por cada inyección, esto se reduce con el uso de vacunas combinadas logrando una mayor adherencia a los esquemas vacunales y por ende un aumento en las coberturas. Las vacunas combinadas aumentan la aceptación y cumplimiento de los esquemas, reducen las reacciones adversas locales, el dolor y la incomodidad, los padres muestran mejor aceptación y su nivel de satisfacción mejora al reducirse el tiempo empleado en la consulta, además, para el personal de salud los esquemas se simplifican, se ahorran los insumos, y mejora la logística en la prestación del servicio de salud.

Kurosky SK y colaboradores, (48) agregan que el uso de las vacunas combinadas tiene un efecto positivo en la finalización y cumplimiento de los esquemas. Los niños que recibieron al menos una vacuna combinada (86%) tuvieron una tasa de finalización más alta (69%) y el cumplimiento de la serie completa de vacunas a los 24 meses (24%) que aquellos que recibieron sólo vacunas de antígeno único (50% y 13%, respectivamente). Está demostrada la asociación entre estar subvacunado (dosis incompletas para la edad) o retraso en la vacunación (no recibir las dosis dentro de los plazos recomendados) con el riesgo de sufrir tosferina, siendo esta asociación más evidente en los subvacunados. (49)

Se han mencionado diferentes estrategias que deben ser implementadas en conjunto para el control de la tosferina: definición de caso uniforme entre los diferentes países y regiones, vigilancia activa y pasiva basada en laboratorio, vacunación en diferentes grupos etarios, altas coberturas vacunales en la embarazada y en los niños y utilización de vacunas seguras, efectivas y poco reactogénicas, como aquellas que incluyan componente de tosferina acelular, que permitan una mayor adherencia a los esquemas nacionales.

En resumen, las vacunas combinadas, sobre todo aquellas con componente de tosferina acelular, representan una valiosa innovación tecnológica en el campo de la prevención de enfermedades infecciosas y la salud pública, debido a su valor económico y de salud desde las perspectivas individual, social y del sistema de salud. Para aumentar la confianza de los padres y profesionales de la salud en los programas de vacunación y mantener sus beneficios para la sociedad, se necesita enfatizar sobre los beneficios de las herramientas innovadoras de vacunación, como las vacunas combinadas, con componente de tosferina acelular.

## INMUNOGENICIDAD

La ausencia de correlatos de protección es común para ciertas enfermedades vacuno-prevenibles, y tosferina no ha sido la excepción. Las vacunas acelulares y de células enteras aplicadas como esquema primario de tres dosis en el primer año de vida y los 2 primeros refuerzos, son lo suficientemente inmunogénicas para proteger al individuo durante su infancia en la mayoría de los casos. Sin embargo, al llegar a la adolescencia y etapa adulta el paciente presenta disminución significativa en los títulos de anticuerpos protectores y por esta razón estos los dos grupos etarios se convierten en los dos principales focos más importantes de transmisión al lactante. En consecuencia, desde hace más de dos décadas se recomienda la aplicación de una dosis de vacuna Tdap en los adolescentes y adultos. (36-37)



Posteriormente, aparecieron las indicaciones de vacunar a las madres en el postparto inmediato y si fuese posible al núcleo familiar más cercano al bebé (estrategia capullo). (38) Posteriormente, estudios determinaron que la mejor estrategia era vacunar a las madres embarazadas ya que esto disminuía el número de casos, hospitalizaciones, complicaciones, fallecidos, y costos asociados. Hoy en día, sabemos que las vacunas de Tdap durante el embarazo son seguras e inmunogénicas. (39-41) Sabemos que títulos maternos bajos de anticuerpos contra pertussis en ausencia de vacunación refuerzo para adolescentes y adultos, y la caída rápida en suero de los anticuerpos derivados de la madre, deja a los lactantes con poca inmunidad humoral de protección contra pertussis.

Los estudios han demostrado mayor cantidad de casos de pertussis en aquellas poblaciones que recibieron solamente vacunas acelulares, y que la efectividad del refuerzo de Tdap durante la adolescencia disminuye en sujetos inmunizados en su esquema primario con vacunas únicamente acelulares, comparado con las cohortes poblacionales de niños que recibieron una o más dosis de DwPT.

Después de la transición a DTaP, se observó un aumento en los casos de tosferina en 2005, especialmente en la cohorte que recibió solo DTaP y aproximadamente 5 años después de su última dosis. Con base en estos datos, se recomendó el refuerzo de Tdap para niños de 11 a 12 años a partir de 2005. Además, se recomienda Tdap para cualquier persona de 7 a 10 años que no haya sido vacunada previamente o que haya sido vacunada de manera incompleta con la vacuna contra la tos ferina.

Tras la administración de las vacunas contra pertussis, pueden ocurrir efectos adversos desde leves hasta severos, sin embargo, con el advenimiento de las vacunas acelulares estos últimos son cada vez más infrecuentes. (Tabla 5)

Tabla 5. Precauciones y contraindicaciones para la vacunación contra pertussis

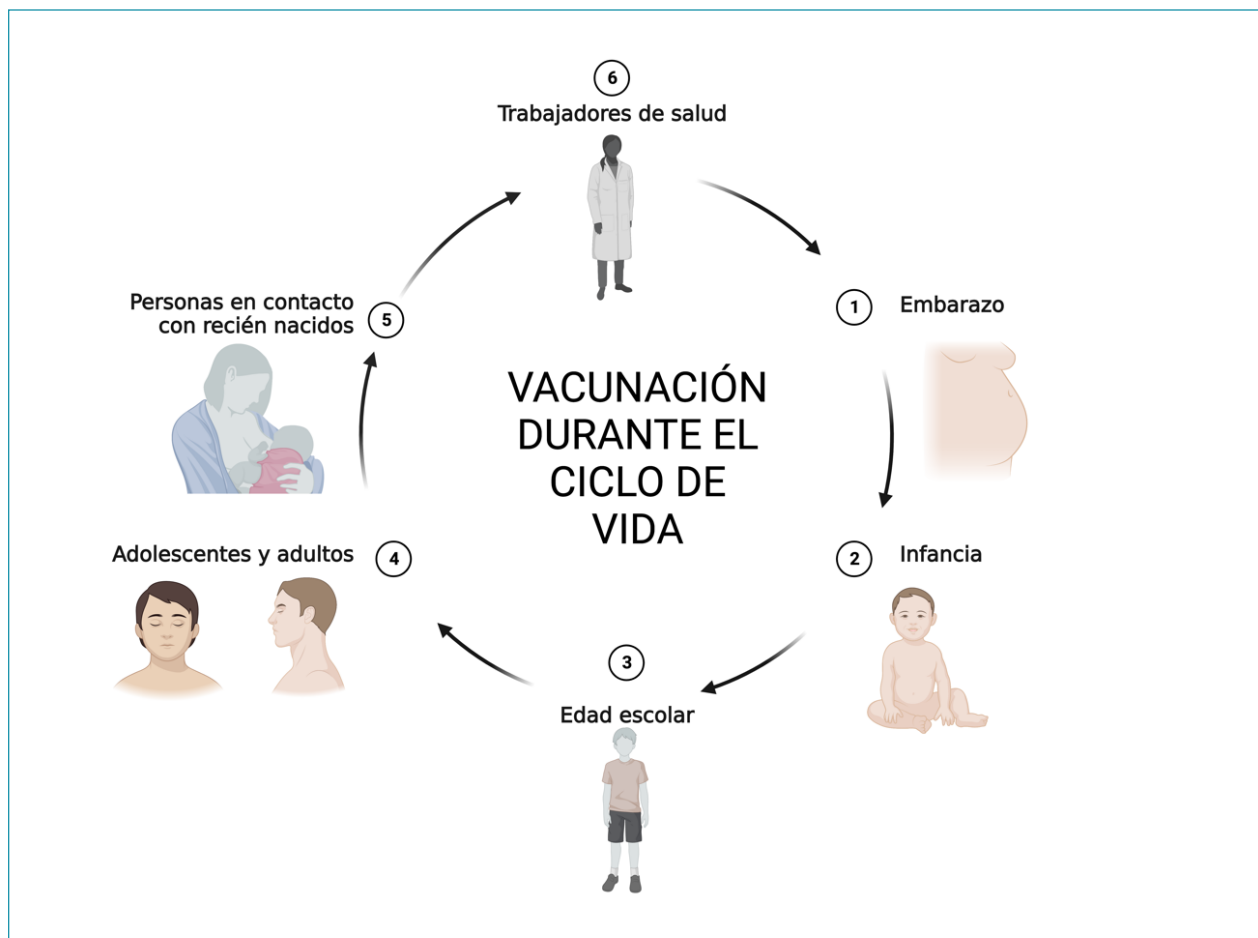
Contraindicaciones	Precauciones
Reacción alérgica inmediata o severa (por ejemplo, anafilaxia) a la vacuna o a algún componente de la vacuna, usualmente en los tres primeros días posteriores a la vacunación	Enfermedad aguda actual moderada o severa, con o sin fiebre
Niños mayores de 7 años debido a la posibilidad de reacciones adversas severas a nivel de sistema nervioso central, en cuyo caso se recomiendan las vacunas acelulares (DTPa, Tdap)	Enfermedad neurológica progresiva, incluidos los espasmos infantiles y el Síndrome de West, epilepsia no controlada, encefalopatía progresiva. En este caso, debe diferirse la vacunación con DaPT hasta que se clarifique y establezca el estado neurológico
Encefalopatía que no sea atribuible a ninguna otra causa dentro de los siete días posteriores a la vacunación, definiendo esta como enfermedad neurológica aguda grave que puede manifestarse por convulsiones prolongadas, alteraciones severas de la consciencia, coma, o signos neurológicos focales	Fiebre mayor a 40.5°C dentro de las primeras 48 horas posteriores a la vacunación con DPT o DPaT y sin otra causa identificada
	Síndrome de Guillan-Barré dentro de las 6 primeras semanas después de una dosis

## ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD

Para controlar una enfermedad como la tosferina, las medidas se deben basar en el concepto de vacunación durante el curso de vida, dado que desde la concepción y durante el embarazo hasta la etapa final de la vida existen 6 estrategias para generar impacto y disminuir la morbimortalidad infantil y la morbilidad en otros momentos del ciclo vital.

Estas estrategias son, la vacunación durante el embarazo, durante la infancia y niños escolares, el adolescente y los adultos, vacunación de contactos de recién nacidos y los trabajadores de la salud. (Figura 4)

Figura 4. Vacunación durante el curso de vida para control de tosferina



## EMBARAZADAS

Es considerada como una de las medidas más efectivas y de mayor impacto en el control de Pertussis en el recién nacido con el fin de bajar la morbilidad que produce la enfermedad severa y la mortalidad principalmente en los primeros 2 meses de vida. La vacunación durante el segundo trimestre de embarazo está asociado a alta tasa de títulos de anticuerpos maternos que son transferidos al recién nacido por vía transplacentaria. Las vacunas acelulares Tdap con

baja dosis de componentes Pertussis han mostrado seguridad y es parte de las recomendaciones internacionales actuales. En el Anexo 1 se amplía la información relativa a la vacunación de las embarazadas, con especial referencia a la inmunogenicidad, seguridad y efectividad.

## LACTANTES

La vacunación primaria que se inicia a los dos meses de vida es considerada primordial y esencial, con esquema de 3 dosis el primer año y refuerzo durante el segundo año, han marcado la reducción de la enfermedad independientemente del tipo de vacuna utilizada.

## PRE-ESCOLARES

Las vacunas usadas en la serie primaria protegen durante los primeros años de vida, pero la disminución de anticuerpos protectores marca la necesidad de producir un efecto de refuerzo a partir de los 5 años.

## ADOLESCENTES Y ADULTOS

Debido a la pérdida o declinación de anticuerpos luego de la dosis aplicada en la edad preescolar e incluso con la inmunidad natural, se plantea la necesidad de vacunas de refuerzo debido a que los adolescentes y adultos susceptibles a infección, no solo desarrollan enfermedad prolongada, sino que son fuentes de contagio a niños pequeños. Esta estrategia ha sido considerada de alta eficacia y seguridad.

## CONTACTOS DE RECIÉN NACIDOS

La vacunación de los contactos de recién nacidos se conoce como “estrategia capullo”. Su base racional es evitar la enfermedad en los cuidadores y contactos cercanos de los recién nacidos (padre, abuelos, cuidadores) está dirigida a evitar la transmisión. Tiene una desventaja principal por lo cual no se pudo documentar la eficacia esperada y es la dificultad para su implementación en el sector público y privado.

## MANEJO DE BROTES

Los brotes de tos ferina pueden ser difíciles de identificar y manejar. Aunque, con la unificación de definición de casos entre trabajadores de la salud y el advenimiento de métodos de diagnóstico moleculares se podría visualizar más rápidamente la posibilidad de brotes y dar alertas para la visualización del problema y producir medidas para comunicar y educar sobre manejo adecuado de la situación epidemiológica. El manejo de brotes se basa en evidenciar la situación epidemiológica, reducir el riesgo a través de vacunación, con énfasis en las mujeres embarazadas y sus bebés, manejo de contactos con PPE y adecuado manejo clínico con antimicrobianos adecuados. (42)

## DURACIÓN DE LA INMUNIDAD

El resurgimiento de casos de tos ferina en personas vacunadas y no vacunadas ha planteado la interrogante sobre la efectividad de las vacunas y la duración de la protección. La inmunidad adquirida posterior a la infección con *Bordetella pertussis* decae a lo largo del tiempo. Los estudios de seroprevalencia estimaron que su duración es de aproximadamente 10 a 14 años y pueden ocurrir reinfecciones a lo largo de la vida. (67)

Asimismo, la inmunidad conferida por las vacunas también disminuye en el tiempo. Un estudio realizado por Schwartz y colaboradores mostró que la efectividad decayó después de los 4 años posterior a vacunación, en particular en las personas que recibieron un esquema primario con vacunas acelulares. (68) Un modelo matemático realizado en EE.UU. para evaluar la protección de las vacunas acelulares mostró una efectividad de 75% en niños de 5 a 9 años de edad y concluyó que estas vacunas ofrecen una protección imperfecta, aunque prolongada. (69)

Un estudio reciente evidenció una disminución similar de la protección, en términos de IgG GNCs, en niños vacunados con wP o aP como esquema primario, después de la aplicación del refuerzo al ingreso a la escuela. (70) No se conocen los mecanismos exactos de inmunidad y los correlatos de protección de las vacunas para Pertussis. Hay varias limitaciones para determinar la duración de la protección. En primer lugar, no existen marcadores serológicos claros de infección por *B. Pertussis*, y la definición de caso no es uniforme. Segundo, los sistemas de vigilancia y de notificación son muy heterogéneos. Por último, existen diferentes tipos de vacunas y diferentes esquemas de vacunación.

El control de la enfermedad no depende solamente del tipo de vacuna. También depende de implementar programas de vacunación con esquemas completos y adecuados, y mantener coberturas de vacunación superiores al 90% con el suficiente número de dosis de refuerzo.

Vacunas combinadas y con componentes menos reactogénicos son parte de las estrategias para mantener y recuperar coberturas y lograr una mejor aceptación y confianza en los usuarios.

## CONCLUSIONES

La infección por *B. Pertussis* es una enfermedad con alto poder de transmisibilidad en niños y adultos susceptibles, con alta morbimortalidad fundamentalmente en recién nacidos y lactantes. Está considerada como uno de los problemas de salud pública, siendo una de las enfermedades inmunoprevenibles, en la que se ha demostrado la disminución de su incidencia y control con la utilización de vacunas.

Aun así, factores relacionados con los cambios antigénicos de la *B. Pertussis*, no adecuado manejo del diagnóstico, tratamiento y de PPE, junto a la dinámica y caída en la duración de la inmunidad adquirida a través de las vacunas en el tiempo, a la falta o tardías incorporaciones de estrategias de vacunación en grupos poblacionales específicos (embarazadas, adolescentes, adultos mayores, cuidadores de recién nacidos y lactantes) y la caída dramática de las tasas de vacunación por el efecto pandémico, favorecen el resurgimiento de la infección y la necesidad de tener guías prácticas para su manejo y control.

## RECOMENDACIONES

- ▶ Mejorar y estandarizar en la región los sistemas de vigilancia epidemiológica, incluyendo la vigilancia molecular dirigida a variantes genómicas de *B. Pertussis* y otras especies que puedan producir cuadros similares a Pertussis.
- ▶ Implementar e incrementar los centros con disponibilidad de métodos moleculares para el diagnóstico de la enfermedad.
- ▶ Promover la vigilancia de laboratorio mediante la estrategia de centros centinelas a fin de monitorear la resistencia antimicrobiana de *B. Pertussis* a macrólidos.
- ▶ Los Programas Nacionales de Inmunizaciones deberían garantizar la utilización de vacunas combinadas con componente acelular de *B. Pertussis* y lograr altas coberturas en las siguientes indicaciones: vacunación primaria de infantes con 3 dosis y refuerzo al segundo año de vida, vacunación escolar a los 5 a 7 años, vacunación en adolescentes y adultos, embarazadas, núcleo familiar a través de la “estrategia capullo”, y trabajadores de la salud.
- ▶ Implementar estrategias de puesta al día de los esquemas de inmunización como responsabilidad sanitaria.
- ▶ Instar a las instituciones sanitarias y motivar a los trabajadores de la salud de la región para que en su práctica diaria desarrollen estrategias de revisión de esquemas vacunales, detección de esquemas atrasados para evitar las oportunidades perdidas de vacunación.
- ▶ Recomendar la incorporación de vacunas combinadas con componente acelular de *B. Pertussis* en los primeros dos años de vida en los programas nacionales de inmunización, con el fin de reducir los efectos adversos en la población vacunada, aumentar la confianza en los padres hacia las vacunas, y lograr una mayor adherencia de los esquemas.
- ▶ Generar acciones de información y educación comunitaria dentro de los programas de enfermedades inmunoprevenibles en cuatro puntos: resurgimiento de la enfermedad, impacto en la morbimortalidad en recién nacidos y lactantes, prevención en contactos de pacientes enfermos y vacunación efectiva y segura.



## **Anexo 1 - INMUNIZACIÓN CONTRA BORDETELLA PERTUSSIS EN EL EMBARAZO**

A nivel mundial los lactantes menores de 6 meses presentan el mayor riesgo para presentar enfermedad grave y morir por Pertussis. (50) Los recién nacidos prematuros y los de muy bajo peso son aún más susceptibles, presentan mayor riesgo de complicaciones y con mayor frecuencia requieren ingreso a UCIP e intubación orotraqueal. (51)

Aunque la primera dosis de vacuna confiere cierta protección contra enfermedad grave y muerte, la protección completa sólo se logra al completar la serie primaria con tres dosis de vacuna, lo que deja un periodo de mayor susceptibilidad en los primeros 2 a 3 meses de vida, debido a la ausencia de paso de anticuerpos maternos en hijos de madres quienes no tienen inmunidad, 10-15% de los casos se presentan en los primeros 3 meses de vida y hasta 90% de las muertes ocurren en este grupo de edad. (52)

### **VACUNACIÓN DURANTE EL EMBARAZO**

La inmunización durante el embarazo, recomendada para prevenir enfermedades en la madre y para conferir inmunidad al recién nacido por vía transplacentaria se propuso hace más de 80 años y busca proteger al neonato a una edad en que aún no puede ser inmunizado. (52)

En 2011 el Comité Asesor en Prácticas de Vacunación (ACIP por sus siglas en inglés) aprobó la administración con Tdap durante el embarazo y en 2012 recomendó la vacunación en cada embarazo independientemente de que la gestante hubiera recibido Tdap, considerando que la persistencia de anticuerpos contra pertussis luego de una dosis con Tdap muestra pico de anticuerpos durante el primer mes después de la vacunación, con importante disminución después del primer año por lo que pueden no proteger de manera suficiente en los embarazos subsecuentes. (53)

En 2015 el documento de posición de la OMS sobre vacunas contra pertussis incluye las recomendaciones de vacunación con Tdap para embarazadas e indica que parece ser la estrategia adicional más costo efectiva para prevenir la enfermedad en lactantes muy jóvenes para ser vacunados. (42) Para el año 2019, alrededor de 14 países de América habían introducido la inmunización materna. (33)

### **SEGURIDAD**

Los estudios con datos del sistema de informe de eventos adversos de las vacunas (VAERS) de EE.UU. avalan el uso seguro de la vacuna Tdap durante el embarazo y anotan que no existe ninguna preocupación por la seguridad en las mujeres embarazadas o sus bebés después de la inmunización con Tdap. Datos adicionales posteriores en EE.UU. y otros países confirman la seguridad de las vacunas Tdap durante el embarazo tanto para la madre como para el recién nacido.

La evidencia muestra que la administración de Tdap durante el segundo o tercer trimestre de la gestación no se asoció con aumento de riesgo de parto prematuro, recién nacidos pequeños para edad gestacional o trastornos hipertensivos en la madre. Tampoco hubo asociación con efectos nocivos en el feto ni en el neonato. (39, 53-58)

## INMUNOGENICIDAD

Varios estudios han mostrado que Tdap induce una vigorosa respuesta de anticuerpos contra toxina pertúsica (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA) y pertactina que alcanzan niveles pico entre el momento del parto y a los dos meses en madres vacunadas durante el tercer trimestre de la gestación. Investigaciones más recientes muestran que también se encuentran títulos altos en madres vacunadas en el segundo trimestre.

La inmunización materna se asoció con concentraciones altas de anticuerpos contra pertussis por transferencia transplacentaria en niños durante los dos primeros meses de vida, sin alteración de la respuesta inmune al terminar el esquema primario de vacunación.

Recién nacidos prematuros hijos de madres vacunadas durante el embarazo tuvieron concentraciones más altas de anticuerpos que niños de madres no vacunadas. (50, 52, 54, 57, 59, 60)

## EFFECTIVIDAD

Hay evidencia acumulada de varios países como el Reino Unido y EE.UU. de que la inmunización materna contra pertussis en niños que aún no habían iniciado su esquema de inmunización fue efectiva en prevenir la enfermedad en recién nacidos y lactantes menores de 2 meses en más de 90% de hijos de madres vacunadas.

Lactantes infectados, hijos de madres inmunizadas con Tdap tuvieron riesgo más bajo de hospitalización y de ingreso a UCIP, así como hospitalizaciones más cortas, comparados con niños cuyas madres no habían sido vacunadas.

En Latinoamérica, estudios realizados en Argentina y Brasil mostraron que después de la introducción de la inmunización materna con Tdap hubo reducción en número de casos y en tasas de hospitalización y mortalidad por pertussis. (33, 50, 52, 56, 57, 59, 61, 62)

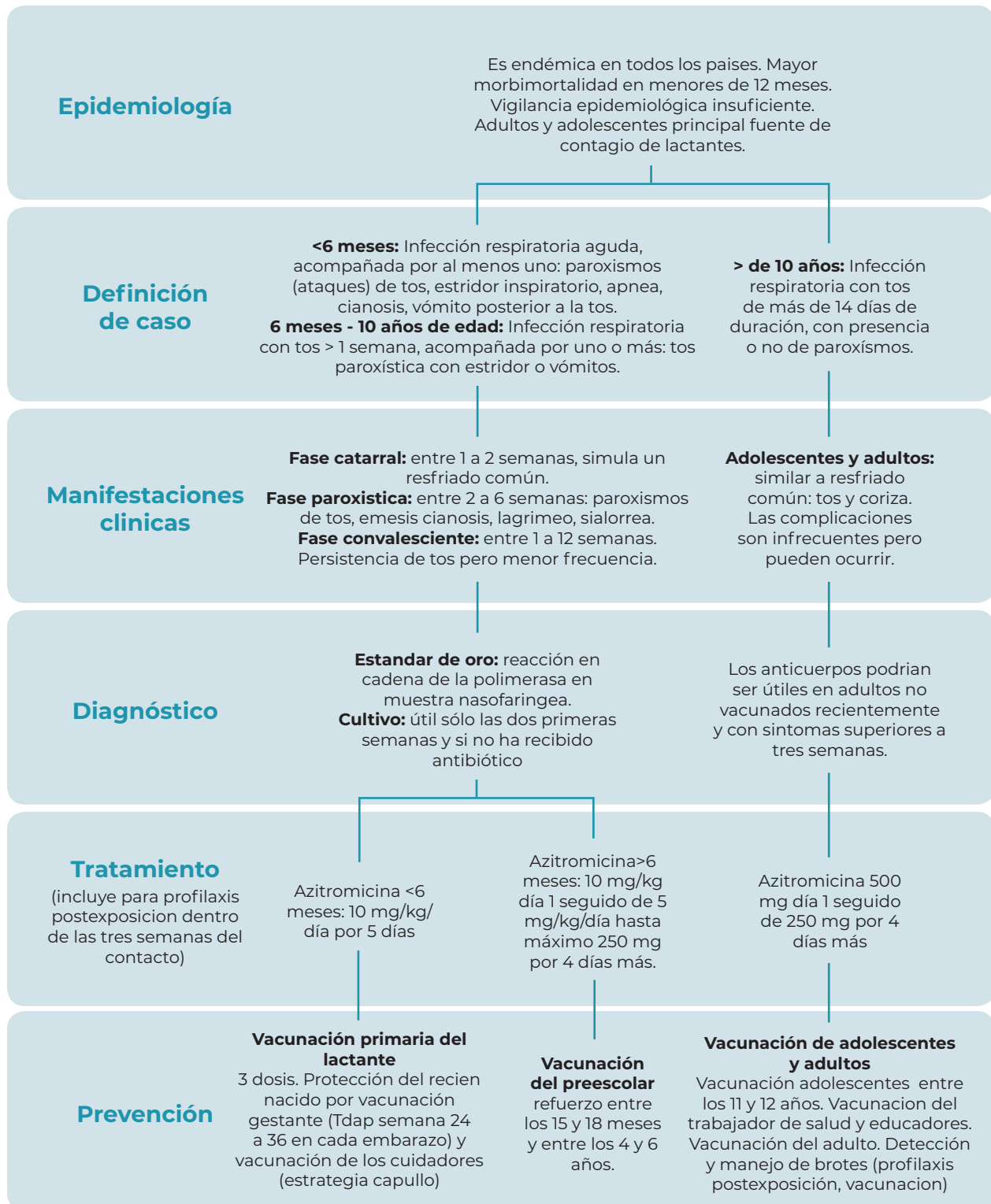
## ¿CUÁNDO VACUNAR A LA GESTANTE?

Idealmente la madre debe ser vacunada por lo menos 2 semanas antes del parto para permitir el paso óptimo de anticuerpos y protección al lactante.

Inicialmente, las vacunas se recomendaron durante las semanas 27 a 36 en cada embarazo. Estudios posteriores mostraron que vacunar en el segundo y al inicio del tercer trimestre se asoció con los mayores niveles de anticuerpos al nacimiento, lo que permite protección tanto a recién nacidos prematuros como a término. Recomendar la vacunación a partir del segundo trimestre va a ampliar la ventana de oportunidades de inmunización y puede mejorar la seroprotección en el recién nacido.

La vacunación entre las 13-26 semanas de edad gestacional, puede considerarse en situaciones especiales (ejemplo amenaza de parto prematuro) para permitir exposición placentaria a altas concentraciones de anticuerpos durante el mayor tiempo posible. Si la madre se vacunó al inicio del embarazo no es necesario vacunar después de las 13 semanas de gestación. (63-66)

## Anexo 2 - TOSFERINA: GUÍA RÁPIDA



## REFERENCIAS

1. Falleiros Arlant LH, de Colsa A, Flores D, Brea J, Avila Aguero ML, Hozbor DF. Pertussis in Latin America: epidemiology and control strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(10):1265-75.
2. Daniels HL, Sabella C. Bordetella pertussis (Pertussis). *Pediatr Rev.* 2018;39(5):247-57.
3. 2023: El momento de la verdad para el desplazamiento mundial Disponible en: [https://www.unhcr.org/spotlight/es/2023/01/2023-el-momento-de-la-verdad-para-el-desplazamiento-mundial/#\\_ga=2.159809405.191035988.1679454849-1155886476.1679454849](https://www.unhcr.org/spotlight/es/2023/01/2023-el-momento-de-la-verdad-para-el-desplazamiento-mundial/#_ga=2.159809405.191035988.1679454849-1155886476.1679454849) Agencia de la ONU para los refugiados (UNHCR-ACNUR); 2022
4. Protocolo de actualización ante la llegada de personas desplazadas desde Ucrania Disponible en: [https://coronavirus.san.gva.es/documents/469630/1982415/1-1.-+Protocolo+Ucrania+01.04.22\\_firmado.pdf/f759ba20-4e5f-5d70-7644-a79227c03834?t=1649067544731](https://coronavirus.san.gva.es/documents/469630/1982415/1-1.-+Protocolo+Ucrania+01.04.22_firmado.pdf/f759ba20-4e5f-5d70-7644-a79227c03834?t=1649067544731): Dirección General de Salud Pública de Valencia y Ministerio de Sanidad de Madrid; 2022
5. Agenda de Inmunización 2030: Una estrategia mundial para no dejar a nadie atrás Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/strategy/ia2030/ia2030-document---spanish.pdf?sfvrsn=5389656e\\_69&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/strategy/ia2030/ia2030-document---spanish.pdf?sfvrsn=5389656e_69&download=true): Agenda de Inmunización 2030; 2019
6. Objetivos de Desarrollo Sostenible Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>: Organización de las Naciones Unidas (ONU); 2023
7. Wernham M. Mapping the Global Goals for Sustainable Development and the Convention on the Rights of the Child Disponible en: <https://www.unicef.org/media/60231/file>: UNICEF; 2016
8. Progress and Challenges with Achieving Universal Immunization Coverage Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/coverage/who-immuniz.pdf?sfvrsn=72fd7237\\_2&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/coverage/who-immuniz.pdf?sfvrsn=72fd7237_2&download=true): WHO/UNICEF; 2020
9. Global Trends Report 2021 Disponible en: <https://www.unhcr.org/media/40152>: Agencia de Refugiados de las Naciones Unidas (UNHCR); 2021
10. Leber AL. Pertussis: relevant species and diagnostic update. *Clin Lab Med.* 2014;34(2):237-55.
11. James Cherry GD-H, Sheldon Kaplan, William Steinbach, Peter Hotez. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. ELSEVIER2017.
12. Cherry JD. Treatment of Pertussis-2017. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(3):e123-e5.
13. Cherry JD. The 112-Year Odyssey of Pertussis and Pertussis Vaccines-Mistakes Made and Implications for the Future. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8(4):334-41.
14. Alerta Epidemiológica: Tosferina Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/16-Noviembre-2012-Tos-Ferina.pdf>: Organización Panamericana de la Salud; 2012
15. Mbayei SA, Faulkner A, Miner C, Edge K, Cruz V, Pena SA, et al. Severe Pertussis Infections in the United States, 2011-2015. *Clin Infect Dis.* 2019;69(2):218-26.
16. Pertussis: Reported cases by WHO region Disponible en: [https://apps.who.int/gho/data/view.main.1520\\_43?lang=en](https://apps.who.int/gho/data/view.main.1520_43?lang=en): Organización Mundial de la Salud (OMS); 2022
17. Gentile A, Torres-Torreti JP, Lopez-Lopez P, Ulloa-Gutierrez R. Epidemiologic changes and novelties on vaccination against Bordetella pertussis in Latin America. *Rev Chilena Infectol.* 2021;38(2):232-42.
18. Fiona P. Havers PLM, Susan Hariri, Tami Skoff. Pertussis Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pert.html>: Centro para el Control de Enfermedades y Prevencion (CDC); 2021
19. Kretzschmar M, Teunis PF, Pebody RG. Incidence and reproduction numbers of pertussis: estimates from serological and social contact data in five European countries. *PLoS Med.* 2010;7(6):e1000291.
20. Kowalzik F, Barbosa AP, Fernandes VR, Carvalho PR, Avila-Aguero ML, Goh DY, et al. Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(3):238-42.
21. Ebell MH, Marchello C, Callahan M. Clinical Diagnosis of Bordetella Pertussis Infection: A Systematic Review. *J Am Board Fam Med.* 2017;30(3):308-19.
22. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(3):449-86.
23. Nieves DJ, Heininger U. Bordetella pertussis. *Microbiol Spectr.* 2016;4(3).
24. Snyder J, Fisher D. Pertussis in childhood. *Pediatr Rev.* 2012;33(9):412-20; quiz 20-1.
25. Macina D, Evans KE. Bordetella pertussis in School-Age Children, Adolescents and Adults: A Systematic Review of Epidemiology and Mortality in Europe. *Infect Dis Ther.* 2021;10(4):2071-118.

26. Kline JM, Smith EA, Zavala A. Pertussis: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. 2021;104(2):186-92.
27. Tiwari T, Murphy TV, Moran J, National Immunization Program CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-14):1-16.
28. Marshall H, Clarke M, Rasiah K, Richmond P, Buttery J, Reynolds G, et al. Predictors of disease severity in children hospitalized for pertussis during an epidemic. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(4):339-45.
29. Elisha Hall PW, Jennifer Hamborsky, Valerie Morelli, Sarah Schillie. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/table-of-contents.pdf>: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [14th ed. Washington, D.C. Public Health Foundation
30. David W. Kimberlin EDB, Ruth Lynfield, Mark H. Sawyer, MD. *Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Edition n, editor: American Academy of Pediatrics; 2021.
31. Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, Smith B, Ford-Jones E, Vaudry W, et al. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. *J Pediatr*. 2003;143(5):576-81.
32. David Mabey GGG, Eldryd Parry, Martin W. Weber, Christopher J.M. Whitty. *Principles of Medicine in Africa*: Cambridge University Press; 2014.
33. Decker MD, Edwards KM. Pertussis (Whooping Cough). *J Infect Dis*. 2021;224(12 Suppl 2):S310-S20.
34. *Manual de Vacunas de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE)* Disponible en: <http://slipe.org/web/manualdevacunas2021/4/>: MediScience Group SAS; 2021 [Cuarta Edición]
35. Edwards KM, Berbers GA. Immune responses to pertussis vaccines and disease. *J Infect Dis*. 2014;209 Suppl 1:S10-5.
36. Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, Brown KH, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-3):1-34.
37. Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, Joyce MP, Ortega-Sanchez I, Lee GM, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-17):1-37.
38. Murphy TV, Slade BA, Broder KR, Kretsinger K, Tiwari T, Joyce PM, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-4):1-51.
39. McMillan M, Clarke M, Parrella A, Fell DB, Amirthalingam G, Marshall HS. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2017;129(3):560-73.
40. Fortner KB, Swamy GK, Broder KR, Jimenez-Truque N, Zhu Y, Moro PL, et al. Reactogenicity and immunogenicity of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant and nonpregnant women. *Vaccine*. 2018;36(42):6354-60.
41. Havers FP, Moro PL, Hunter P, Hariri S, Bernstein H. Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(3):77-83.
42. Pertussis vaccines: WHO position paper - September 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90(35):433-58.
43. Postema AS, Myers MG, Breiman RF. Challenges in the development, licensure, and use of combination vaccines. *Clin Infect Dis*. 2001;33 Suppl 4:S261-6.
44. Combination vaccines for childhood immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *Am Fam Physician*. 1999;59(9):2565-74.
45. Reducción del dolor que causa la vacunación. Documento de posición de la OMS Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/242428/WER9039%20spa.pdf?sequence=25&isAllowed=y>: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2015
46. Pellissier JM, Coplan PM, Jackson LA, May JE. The effect of additional shots on the vaccine administration process: results of a time-motion study in 2 settings. *Am J Manag Care*. 2000;6(9):1038-44.
47. Marshall GS, Happe LE, Lunacsek OE, Szymanski MD, Woods CR, Zahn M, et al. Use of combination vaccines is associated with improved coverage rates. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(6):496-500.
48. Kurosky SK, Davis KL, Krishnarajah G. Effect of combination vaccines on completion and compliance of childhood vaccinations in the United States. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(11):2494-502.
49. Rane MS, Rohani P, Halloran ME. Association of Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis Vaccine Timeliness and Number of Doses

- With Age-Specific Pertussis Risk in Infants and Young Children. *JAMA Netw Open*. 2021;4(8):e2119118.
50. Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination on Pertussis Severity in Infants. *Clin Infect Dis*. 2017;64(1):9-14.
  51. van der Maas NAT, Sanders EAM, Versteegh FGA, Baauw A, Westerhof A, de Melker HE. Pertussis hospitalizations among term and preterm infants: clinical course and vaccine effectiveness. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):919.
  52. Halperin SA, Langley JM, Ye L, MacKinnon-Cameron D, Elsherif M, Allen VM, et al. A Randomized Controlled Trial of the Safety and Immunogenicity of Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine Immunization During Pregnancy and Subsequent Infant Immune Response. *Clin Infect Dis*. 2018;67(7):1063-71.
  53. Liang JL, Tiwari T, Moro P, Messonnier NE, Reingold A, Sawyer M, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2018;67(2):1-44.
  54. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(17):1760-9.
  55. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*. 2014;349:g4219.
  56. Vygen-Bonnet S, Hellenbrand W, Garbe E, von Kries R, Bogdan C, Heining U, et al. Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):136.
  57. Gkentzi D, Katsakioti P, Marangos M, Hsia Y, Amirthalingam G, Heath PT, et al. Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(5):F456-F63.
  58. Berenson AB, Hirth JM, Rahman M, Laz TH, Rupp RE, Sarpong KO. Maternal and infant outcomes among women vaccinated against pertussis during pregnancy. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(8):1965-71.
  59. Kandeil W, van den Ende C, Bunge EM, Jenkins VA, Ceregido MA, Guignard A. A systematic review of the burden of pertussis disease in infants and the effectiveness of maternal immunization against pertussis. *Expert Rev Vaccines*. 2020;19(7):621-38.
  60. Kent A, Ladhani SN, Andrews NJ, Matheson M, England A, Miller E, et al. Pertussis Antibody Concentrations in Infants Born Prematurely to Mothers Vaccinated in Pregnancy. *Pediatrics*. 2016;138(1).
  61. Gentile A, Juarez MDV, Lucion MF, Martinez AC, Romanin V, Areso S, et al. Bordetella pertussis (Bp) disease: Before (2003-2011) and after (2013-2016) maternal immunization strategy in a pediatric hospital. *Vaccine*. 2018;36(11):1375-80.
  62. Friedrich F, Valadao MC, Brum M, Comaru T, Pitrez PM, Jones MH, et al. Impact of maternal dTpa vaccination on the incidence of pertussis in young infants. *PLoS One*. 2020;15(1):e0228022.
  63. Healy CM, Rench MA, Swaim LS, Smith EO, Sangi-Haghpeykar H, Mathis MH, et al. Association Between Third-Trimester Tdap Immunization and Neonatal Pertussis Antibody Concentration. *JAMA*. 2018;320(14):1464-70.
  64. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaitre B, Boukrif M, Combescure C, Othenin-Girard V, et al. Maternal Immunization Earlier in Pregnancy Maximizes Antibody Transfer and Expected Infant Seropositivity Against Pertussis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(7):829-36.
  65. Tessier E, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Brown C, Stowe J, et al. Impact of Extending the Timing of Maternal Pertussis Vaccination on Hospitalized Infant Pertussis in England, 2014-2018. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2502-e8.
  66. Comme J, Wanlapakorn N, Ha HTT, Leuridan E, Herzog SA, Maertens K. The Impact of Timing of Pertussis Vaccination During Pregnancy on Infant Antibody Levels at Birth: A Multi-Country Analysis. *Front Immunol*. 2022;13:913922.
  67. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S58-61.
  68. Schwartz KL, Kwong JC, Deeks SL, Campitelli MA, Jamieson FB, Marchand-Austin A, et al. Effectiveness of pertussis vaccination and duration of immunity. *CMAJ*. 2016;188(16):E399-E406.
  69. Domenech de Celles M, Rohani P, King AA. Duration of Immunity and Effectiveness of Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis Vaccines in Children. *JAMA Pediatr*. 2019;173(6):588-94.
  70. Stankiewicz P. Seroprevalence of antibodies against pertussis toxin among school-age children in Poland -a comparison of acellular and whole-cell pertussis vaccine priming effect. *ESPID 2020; Virtual meeting2020*.