

Cambios epidemiológicos y actualidades sobre vacunación contra *Bordetella pertussis* en Latinoamérica

Epidemiologic changes and novelties on vaccination against *Bordetella pertussis* in Latin America

Ángela Gentile^{1,2}, Juan Pablo Torres Torreti^{1,3}, Pío López López^{1,4} y Rolando Ulloa-Gutierrez^{1,5}

Una versión en inglés de este artículo se publica en páginas: 243-253

¹Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE).

²Departamento de Epidemiología, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez," y Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

³Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Oriente; Unidad de Infectología, Hospital Luis Calvo Mackenna; Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁴Departamento de Pediatría y Programa de Infectología Pediátrica, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

⁵Servicio de Infectología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"; San José, Costa Rica.

Los autores declaran ausencia de conflictos de interés.

Sanofi facilitó la II Reunión de Expertos Latinoamericanos en Vacunación del Lactante, que sirvió como acercamiento de los autores para la preparación de este manuscrito.

Sanofi no tuvo participación en el contenido ni en las conclusiones del manuscrito, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Recibido: 20 de noviembre de 2020 / Aceptado: 5 de febrero de 2021

Resumen

A pesar de que la tosferina (coqueluche) es una enfermedad prevenible por vacunas (EPV), la epidemiología latinoamericana muestra que hay persistencia de brotes en la región. Esta persistencia se debe, al menos en parte, a factores tales como la cobertura vacunal, la presencia de movimientos anti vacunas, la diversidad de los sistemas locales de vigilancia y la falta de una definición de caso unificada para la región. Dada la importancia de la tosferina en Latinoamérica y los cambios ocurridos en las recomendaciones para la vacunación, este manuscrito tiene como objetivo revisar los datos epidemiológicos y los cambios recientes en los calendarios de vacunación y su impacto sobre la enfermedad pediátrica por *Bordetella pertussis* en Latinoamérica. Los datos epidemiológicos más recientes muestran que entre regiones, países, y segmentos dentro de cada país hay heterogeneidad en la cobertura vacunal, con distintos rebotes. Esfuerzos en la región han tratado de mejorar esta situación al introducir vacunas acelulares (aP), menos reactogénicas que las vacunas de células enteras (wP) en los calendarios vacunales. Además, algunos países han mejorado la definición de caso confirmado, al introducir la reacción de polimerasa en cadena (RPC) como criterio diagnóstico. En respuesta a las heterogeneidades de cada país y a la epidemiología actual de la región, un Comité de Expertos de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) y la Asociación Latinoamericana de Pediatría (ALAPE) propone una definición unificada de caso y recomendaciones para mejorar la cobertura vacunal y reducir los brotes de tosferina en Latinoamérica.

Palabras clave: *Bordetella pertussis*; tosferina; coqueluche; vacunación; Latinoamérica.

Abstract

Although whooping cough is a vaccine-preventable disease (VPD), its epidemiologic characteristics in Latin America shows persistence of outbreaks in the region. This persistence is due, at least in part, to the presence of antivaccine movements, the diversity of the surveillance systems, and the lack of a uniform case definition for the region. Given the importance of whooping cough in Latin America and the changes in vaccine recommendations, this manuscript aims to review epidemiologic data and recent changes in the vaccination calendars and their impact on the pediatric disease by *Bordetella pertussis* in Latin America. Recent epidemiological data reveal that between regions, countries, and administrative units within each country there is a marked heterogeneity of vaccine coverage, with different outbreak patterns. Efforts in the region have tried to improve this situation by introducing acellular pertussis vaccines (aP) in the vaccine calendars, which are less reactogenic than whole-cell pertussis vaccines (wP). Moreover, some countries have improved the case definition. Some countries have implemented a confirmed case definition by introducing polymerase chain reaction (PCR) as a diagnostic criterion. As a response to the heterogeneities observed within and between countries and the regional epidemiologic profiles, a Steering Committee from the Latin American Society for Pediatric Infectiology (SLIPE) and the Latin American Association of Pediatrics (ALAPE) propose a unified case definition and recommendations to improve vaccine coverage and reduce the outbreaks of whooping cough in Latin America.

Keywords: *Bordetella pertussis*; whooping cough; pertussis; vaccination; Latin America.

Correspondencia a:

Ángela Gentile
angelagentile21@gmail.com

Introducción

La tosferina o coqueluche es una enfermedad prevenible por vacunas (EPV) causada por *Bordetella pertussis*—un cocobacilo gramnegativo encapsulado. Desde la década de los treinta se desarrolló una vacuna celular completa (wP, por sus siglas en inglés para *whole cell pertussis*) en combinación con los toxoides contra difteria y tétanos (DTwP). La cobertura masiva mundial con DTwP redujo la tasa de infección (por 100.000 habs.) de 157 en la era pre-vacunación a menos de 1 en los años setenta¹. Reportes sobre la reactogenicidad mediada por las toxinas de *B. pertussis* dieron pie al desarrollo de una vacuna acelular contra tosferina (aP) en combinación con difteria y tétanos (DTaP para niños menores de 7 años de edad y Tdap para mayores de 7 años, esta última con menos concentración de los antígenos contra difteria y tosferina). Ensayos en la década de los noventa demostraron que las vacunas combinadas DTaP son mucho menos reactogénicas que las vacunas DTwP¹. Sin embargo, pese al uso de vacuna, en la gran mayoría de los países persisten brotes o aumento en el número de casos cada 3 a 5 años².

Tres estudios recientes han recopilado y resumido el estado de vacunación contra tosferina en Latinoamérica³⁻⁵. Estas revisiones mencionaron algunos desafíos para la región: diferencias inherentes a los sistemas de información, la falta de definiciones de caso normalizadas y la vigilancia epidemiológica de eventos adversos de naturaleza pasiva luego de la vacunación^{4,5}. Además, se reportó que la poca representación geográfica limita la generalización de resultados y que la heterogeneidad de los métodos de los estudios limitan la comparación de resultados³.

La Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) y la Asociación Latinoamericana de Pediatría (ALAPE) han adoptado un papel proactivo en cuanto a las recomendaciones para la vacunación contra *B. pertussis*. En una publicación conjunta reciente, ALAPE y SLIPE analizaron la continuidad de los servicios de salud más vulnerados por la pandemia en la región, en particular los de vacunación, e hicieron recomendaciones con base en las mejores prácticas reportadas en los países latinoamericanos⁶.

En Latinoamérica, la incidencia de la enfermedad por *B. pertussis* antes del año 2000 se estimó en 17,8 (intervalo de confianza [IC] al 95% de 5,9 a 29,7) casos por 100.000 habs., mientras que a partir del año 2000 se estimó una incidencia entre 2,5 y 8,5 casos por 100.000 habs.^{3,4}, con 90% de los casos reportados en lactantes bajo 1 año de edad⁴. La razón de fatalidad de los casos de tosferina en Latinoamérica se estimó en 3,9% en la población general³ y en 4,8% bajo 18 años de edad⁴, aunque nuevamente, la mayoría de los casos se presenta en niños demasiado pequeños para ser vacunados⁴.

Dada la importancia de la enfermedad por *B. pertussis* en Latinoamérica y los cambios ocurridos en las recomendaciones para la vacunación, este manuscrito tiene como objetivo revisar los datos epidemiológicos y los cambios recientes en los calendarios de vacunación y su impacto sobre la enfermedad pediátrica por *B. pertussis* en Latinoamérica.

Características epidemiológicas de la enfermedad por *B. pertussis*

La tosferina es una enfermedad respiratoria endémica de distribución global con ciclos de brotes cada 3-5 años⁷⁻¹⁰. A pesar de ser una EPV, la tosferina tiene altas tasas globales de hospitalización, complicaciones y muertes, especialmente en lactantes bajo 2 meses de edad⁷⁻¹¹. A pesar del aumento global de las coberturas vacunales contra tosferina, durante 2018 se notificaron 151.000 casos en el mundo¹⁰.

Para disminuir su transmisión, la cobertura vacunal debe ser superior a 90% y, para ser efectiva, debe ser homogénea dentro de un país y entre países de la región⁹. En caso contrario, aparecen brotes epidémicos que afectan prioritariamente a los grupos más vulnerables, especialmente los lactantes bajo 1 año de edad.

La tosferina está subnotificada⁹, lo cual se debe fundamentalmente a las variaciones regionales en la definición de caso y a los distintos métodos diagnósticos utilizados en cada país, especialmente con la incorporación de la reacción de polimerasa en cadena (RPC), que aumenta significativamente la sensibilidad para la detección de *B. pertussis*^{12,13}. Por ende, homogeneizar esta definición para la región permitirá una vigilancia epidemiológica adecuada y comparable entre países y regiones. En una reunión reciente, un grupo de trabajo de expertos latinoamericanos y de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) propuso una definición homogénea de casos (Tabla 1)¹⁴.

Es importante mencionar que no todas las personas infectadas cumplen con todos los criterios para la definición de caso. Se pueden presentar pacientes—generalmente adolescentes y adultos—asintomáticos o con síntomas leves, tales como tos persistente, que no presentan otros síntomas y no tienen una carga importante de morbilidad directa. Dado que la enfermedad tiene un número reproductivo (R_0) entre 15 y 17, se considera altamente contagiosa¹⁵. Los casos atípicos particularmente ponen en riesgo a los niños más pequeños no vacunados o con esquemas vacunales incompletos. Una revisión reciente de 16 estudios encontró que la tasa de ataque secundario es mucho más marcada en lactantes (70%) que en el resto de la población (20%) o en mayores de 40 años (6%)¹⁶. Esta revisión también encontró que 42,6% de los contactos do-

Tabla 1. Definición de caso unificada recomendada por el Grupo de Expertos para los casos probables, sospechosos, confirmados y descartados de tosferina

Caso probable	Caso sospechoso	Caso confirmado	Caso descartado
Paciente con clínica compatible con tosferina y sin confirmación por laboratorio (no estudiado o resultados de laboratorio No concluyentes) y sin nexo epidemiológico con un caso confirmado por laboratorio	<i>Menores de 6 meses</i> Toda infección respiratoria aguda, MÁS ≥ 1 de los siguientes síntomas: – Apnea – Cianosis – Estridor inspiratorio – Vómitos después de toser – Tos paroxística	Cultivo positivo por <i>B. pertussis</i> MÁS cualquier infección respiratoria Reacción de polimerasa en cadena (RPC) positiva MÁS clínica compatible según la definición de caso sospechoso	Clínica incompleta o datos insuficientes, y con resultado de laboratorio negativo y sin nexo epidemiológico con un caso confirmado
Paciente con clínica incompleta o datos insuficientes y con resultado positivo por RPC o por seroconversión	<i>Mayores de 6 meses hasta los 11 años</i> Tos de ≥ 14 días de duración sin otra causa aparente, MÁS ≥ 1 de los siguientes síntomas: – Tos paroxística – Estridor inspiratorio – Vómitos después de toser	Seroconversión MÁS clínica compatible según la definición de caso sospechoso Nexo epidemiológico con caso confirmado mediante laboratorio MÁS clínica compatible según la definición de caso sospechoso	
	<i>Mayores de 11 años</i> Tos persistente de ≥ 14 días de duración, sin otra sintomatología acompañante		

Fuente: Modificado de la referencia 14.

mésticos se presenta con tosferina leve o atípica y 55,6% de los contactos estudiados tenían infección asintomática documentada por laboratorio.

Epidemiología actual de tosferina en Latinoamérica

Datos recientes de la OPS, OMS, y UNICEF muestran una tasa de incidencia importante en el lactante bajo 1 año

de edad y que los grupos de 1 a 4 años y adolescentes y adultos jóvenes también se deben tener en cuenta (Figura 1). Por ello, las incidencias deben registrarse según grupos de edad, a través de un programa de vigilancia activa, especialmente en el grupo de adolescentes y adultos jóvenes.

A continuación, revisamos la situación 2018-2020 de algunos países de la región latinoamericana, que se resumen en la Figura 2. Cabe destacar que estos datos presentan limitantes previamente descritas³⁻⁵, que incluyen heterogeneidad entre los sistemas de información, falta de definiciones de caso normalizadas y vigilancia epidemiológica pasiva, con poca representación geográfica, especialmente de países más pequeños o menos populosos³⁻⁵.

Argentina

Argentina presentó un pico de incidencia de tosferina en el 2012, con registro de más de 60 muertes, la mayoría en lactantes bajo 3 meses de edad. Eso llevó a la recomendación nacional para la inmunización universal de las mujeres embarazadas con Tdap. En los años siguientes (2013-2019), la enfermedad tuvo una incidencia menor que en años previos, al igual que en la región, pero presentó mayor incidencia en los niños bajo 1 año de edad. Se observó también una reducción de coberturas de vacunación incluso antes de la pandemia de COVID19.

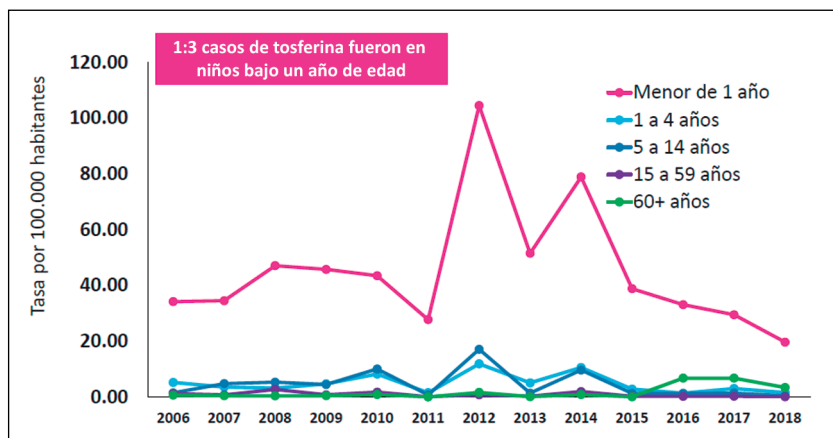


Figura 1. Tasa de incidencia de tosferina en Latinoamérica, 2006-2018. Fuente: Datos 2006-2018 del formulario conjunto para la notificación sobre inmunización de la OPS/OMS y UNICEF, 2019 (JRF, por sus siglas en inglés).

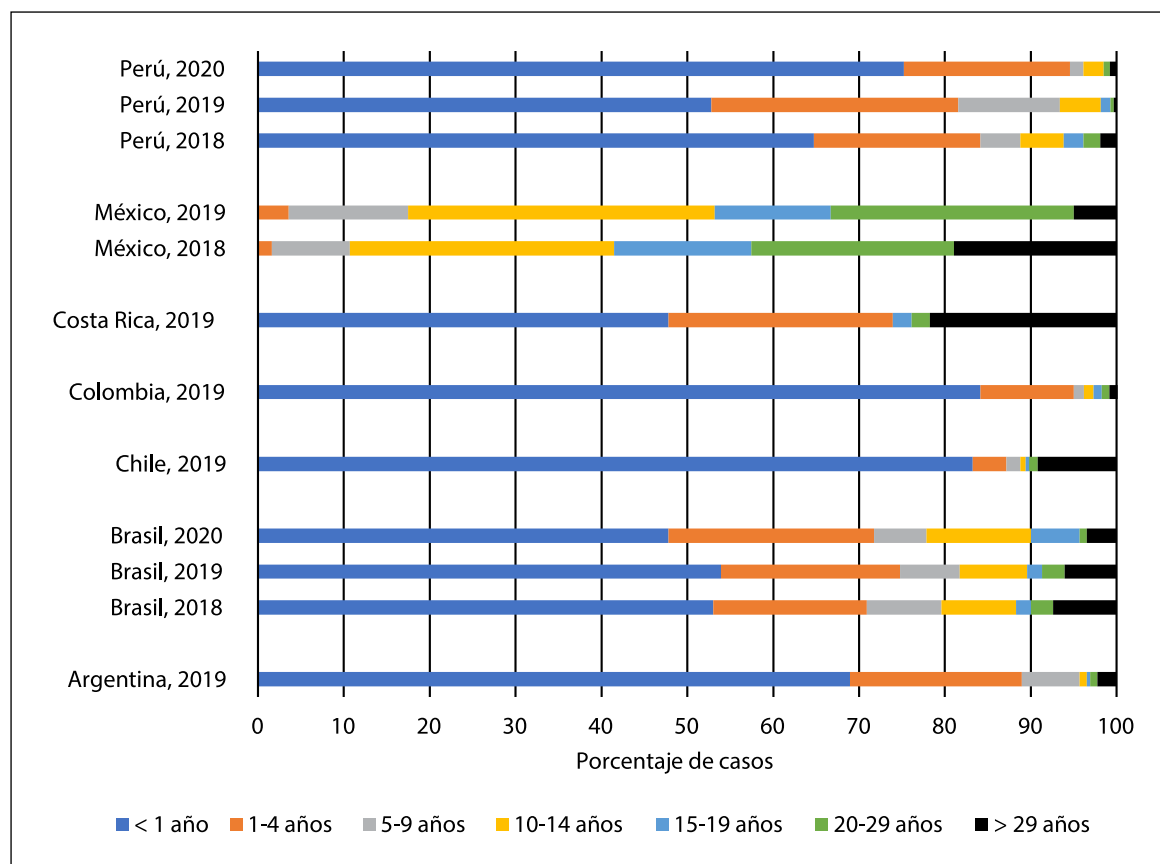


Figura 2. Distribución por edad de los casos de tosferina en países selectos de Latinoamérica, 2018-2020. Notas: México reportó los grupos de edad en incrementos de 3 años y se ajustaron a los grupos que mejor corresponden en la clasificación presentada. Costa Rica y Colombia presentaron datos del primer semestre de 2019. Fuentes: Argentina: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles en la base de datos SNVS 2.0. Ministerio de Salud. Brasil: SINAN, SVS/MS, al 25 de enero de 2020, obtenidos a través del Sistema Electrónico de Servicio e Información al Ciudadano el 03/03/2020. Chile: Base de datos ENO y base de datos EPIVIGILA al 10 de enero de 2020. Departamento de Epidemiología, DIPLAS. Ministerio de Salud. Colombia: Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud (Colombia). *Tosferina: Colombia primer semestre de 2019*. Bogotá, Colombia: 31 de mayo de 2019. Documento FOR-R02.4000-001. Costa Rica: Chanto, Grettel. Alerta: Aumento de casos de tosferina, Costa Rica, enero-febrero 2019. Tres Ríos, Costa Rica: INCIENSA, 2019. Consultado el 06 de octubre de 2020 de <https://www.inciensa.sa.cr/actualidad/Alertas/2019/Alerta%20aumento%20de%20casos%20de%20tosferina,%20Costa%20Rica%20enero-febrero%202019.pdf>. México: Boletín de Vigilancia Epidemiológica. Secretaría de Salud de México. Perú: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud.

Brasil

En Brasil, la incidencia de tosferina es muy alta en lactantes, y aumentó dramáticamente entre 2013 y 2014, cuando se registraron más de 8.000 casos y más de 100 defunciones, la mayoría en lactantes bajo 3 meses. En 2014, el calendario nacional introdujo la vacuna Tdap para mujeres embarazadas y profesionales de salud.

Es de notar que en los últimos años hay una tendencia al aumento de casos en el grupo de adolescentes de 10 a 14 años, que puede estar asociada a la introducción de la RPC en centros de referencia y a la mayor concienciación de los profesionales de salud sobre la enfermedad después del brote más reciente.

Chile

Presenta características cíclicas con un pico en el año 2012. Los datos por edad de 2019 muestran que los lactantes bajo 1 año constituyen el grupo de mayor riesgo, al igual que en toda Latinoamérica. En Chile, el diagnóstico se confirma mediante RPC. Sin embargo, cabe notar que, en los adolescentes con más de 14 días de tos, la RPC pierde sensibilidad diagnóstica y requiere de dos muestras (RPC y serología), lo cual dificulta el diagnóstico de los adolescentes en los laboratorios de referencia. La experiencia de Chile con la RPC nos apunta a que en América Latina debemos trabajar en conjunto para hacer de la RPC el estándar diagnóstico. Así, los laboratorios de la región

podrían estar en red para la implementación y validación de la tecnología y para proveer un diagnóstico oportuno y mejorar la comparabilidad de tasas entre países.

México

En el 2007, México introdujo la vacunación con aP en una sola vacuna pentavalente y en 2012-2013 incorporó la RPC como estándar diagnóstico. Se encontró que inmediatamente después de estos cambios hubo un aumento de casos reportados, que se explica por el cambio en la metodología diagnóstica que incorpora una nueva definición de caso y dificulta la comparación adecuada de incidencia con la serie histórica. En el 2019 hubo aumento de casos en niño vacunados con vacuna aP pentavalente, pero también en adolescentes y adultos jóvenes (17-24 años), vacunados previamente con wP. Esto revela que el aumento de casos observado en México no está relacionado al tipo de vacuna utilizada, y que el sistema de vigilancia no se debe enfocar exclusivamente en niños. La tosferina afecta a personas de todas las edades y, por ende, no sólo el pediatra debe estar vigilante.

Perú

También se observan características cíclicas y una tendencia a la disminución de los casos. Nuevamente, los lactantes bajo 1 año contribuyen con 75% de los casos, para una incidencia acumulada de 0,40 por cada 100.000 habs.

Vacunación contra *B. pertussis*

Existen dos tipos de vacunas contra *B. pertussis*: las vacunas de células enteras (wP) y las vacunas acelulares (aP). Las vacunas wP utilizan la bacteria entera, que puede ser de distintas cepas, inactivada por métodos físicos o químicos. Por ende, contienen muchos antígenos y tienen inmunogenicidad, eficacia y patrón de seguridad variables, que presentaremos en esta revisión.

Con el desarrollo de vacunas aP, que contienen menor número de antígenos (de 1 a 5), están mejor reguladas y presentan menor reactogenicidad, los países desarrollados incorporaron las vacunas DTaP en sus programas de vacunación en formulaciones pentavalentes (con adición de *Haemophilus influenzae* b y hepatitis B) o hexavalentes (con la adición de polio inactivado [IPV]). Las vacunas wP continúan siendo utilizadas en los países en vías de desarrollo. La información sobre la inmunogenicidad, eficacia y seguridad de las vacunas wP utilizadas hoy en día es muy limitada⁹, pero discutiremos los datos más recientes al respecto.

Dentro de la región centroamericana, la mayoría de los países utilizan wP en sus esquemas nacionales, excepto Costa Rica, Panamá y México que ya incluyen aP para

niños. En la región andina (Bolivia, Venezuela, Colombia, Perú) y la mayoría del cono sur (Argentina, Brasil, Paraguay, Uruguay) sólo se utiliza wP, siendo Chile la excepción al introducir la vacuna aP hexavalente desde el 2018. Muchos de los países de la región ya administran Tdap a mujeres embarazadas (Tabla 2).

La adopción de vacunas wP en la década de los cincuenta, tanto en Japón¹⁷ como en Suecia¹⁸, demostró una reducción en la tasa de incidencia de tosferina, con reportes de reactogenicidad, que podrían explicar, al menos en parte, la reticencia de la población a la vacunación y una disminución en la cobertura vacunal. A su vez, esta reducción en la cobertura se tradujo en un resurgimiento de tosferina que propulsó la introducción de vacunas aP (Japón en los setenta y Suecia en los noventa), con adecuado control posterior^{17,18}.

Otra explicación para los resurgimientos es la reducción (*waning*) de la inmunidad¹⁹. Los países que han introducido vacunación, tanto aP como wP en distintos esquemas, muestran resurgimientos cíclicos de tosferina. Por estas razones, la planificación de la vacunación contra *B. pertussis* debe seguir el ciclo de la vida con indicaciones específicas para lactantes, adolescentes, adultos y mujeres embarazadas⁴.

Reactogenicidad y efectividad de wP y aP

No todas las vacunas wP son iguales. Un estudio en Irán demostró diferencias significativas en cuanto reactogenicidad local y sistémica tras la vacunación con DTwP producida localmente²⁰. Las diferencias en relación con los eventos adversos e inmunogenicidad pueden estar asociadas a las cepas utilizadas en la producción de las vacunas, a los métodos de preparación o la formulación de las vacunas.

Un estudio comparó aP con wP, verificando que las vacunas acelulares tienen menos efectos adversos: menos fiebre, dolor y edema local en el sitio de la punción²⁴. Además, los niños vacunados con aP presentan un menor riesgo de eventos adversos neurológicos, especialmente episodios de hipotonía-hiporrespuesta y convulsiones²⁵. La experiencia canadiense tras introducción de aP en 1997-1998 mostró una reducción importante en los episodios de convulsión febril (60%) y episodios de hipotonía-hiporrespuesta (67%)²⁶. Un análisis de los datos de 567.378 niños nacidos antes y después de la introducción de vacunas aP en Canadá, encontró una reducción significativa del riesgo relativo de acudir a un servicio de urgencias por efectos adversos frecuentes asociados a la vacunación con wP²⁷. Esto tuvo 38 veces mayor impacto comparado con la reducción de eventos más raros como convulsiones²⁷.

Diversos estudios han demostrado que las vacunas

Tabla 2. Esquemas de vacunación contra tosferina en Latinoamérica

País	2 m	4 m	6 m	12 m	15 m	18 m	4 a	6 a	10a	Mujeres embarazadas (Tdap)
<i>México y Centroamérica</i>										
Belice	wP5	wP5	wP5				wP3			
Costa Rica	aP5	aP5	aP5		aP5		aP4			20 sem
El Salvador	wP5	wP5	wP5	wP5			wP3			
Guatemala	wP5	wP5	wP5			wP3	wP3			3 ^{er} trimestre
Honduras	wP5	wP5	wP5			wP3	wP3			26 sem
México	aP6	aP6	aP6			aP6	wP3			20 sem
Nicaragua	wP5	wP5	wP5			wP3		wP3		
Panamá	aP6	aP6	aP6			wP4	wP3		aP3	3 ^{er} trimestre
<i>Zona Andina</i>										
Bolivia	wP5	wP5	wP5			wP5	wP5			
Colombia	wP5	wP5	wP5			wP3	wP3 ^a			3 ^{er} trimestre
Ecuador	wP5	wP5	wP5			wP3	wP3 ^a			
Perú	wP5	wP5	wP5			wP3	wP3			3 ^{er} trimestre
Venezuela	wP5	wP5	wP5			wP5	wP5 ^a			
<i>Cono Sur</i>										
Argentina	wP5	wP5	wP5			wP5		wP3	aP3	20 sem
Brasil	wP5	wP5	wP5		wP3		wP3			20 sem
Chile	aP6	aP6	aP6			aP6		aP3	aP3 ^b	28 sem
Paraguay	wP5	wP5	wP5			wP3	wP3		aP3	20 sem
Uruguay	wP5	wP5	wP5		wP5		wP3 ^a		aP3	28-36 sem

^aA los 5 años. ^bA los 13 años. Abreviaturas: aP, vacuna anti-tosferina acelular formulación infantil; ap vacuna anti-tosferina acelular formulación para adolescentes/adultos; sem, semanas de embarazo; wP, vacuna anti-tosferina de células enteras. El número se refiere a la cantidad de enfermedades cubiertas en vacunas polivalentes. Fuente: OMS. https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries.

aP registradas tienen eficacia comprobada en niños, independientemente del número de componentes^{8,21-23}.

Una revisión sistemática con meta-análisis y modelado matemático publicada recientemente²⁸ describió la efectividad de las vacunas aP (EV) después de 5 dosis de la serie infantil (EV: 91%; intervalo de confianza [IC] al 95%: 87-95%) y después de la sexta dosis en adolescentes (EV: 70%; IC al 95%: 54-86%). El modelado matemático demostró una disminución anual de la EV luego de 5 y 6 dosis (9,6 y 45,3% al año, respectivamente)²⁸. Luego del refuerzo, la EV absoluta se estimó en 85% (IC al 95%: 84-86%) con una disminución de 11,7% (IC al 95%: 11,1-12,3%) anualmente hasta un 28,2% a los 18 años²⁸. El estudio concluyó que las vacunas aP tienen alta eficacia inicial que disminuye con el pasar del tiempo²⁸. Esto es fundamental, ya que los estudios observacionales sobre EV fallan en reconocer que miden datos de eficacia relativa y no EV absoluta, como fue el caso del meta-análisis presentado. Es importante resaltar que ninguna vacuna, aP o wP, ni tampoco la infección natural por *B. pertussis* es capaz de conferir protección duradera.

En los Estados Unidos de América, el estudio del

sistema Kaiser Permanente de California, que involucró a 469.982 niños entre 3 meses y 11 años, reportó 738 casos de tosferina, distribuidos así: 99 no estaban vacunados, 36 estaban sub-vacunados y 515 estaban completamente vacunados. Comparados con los niños completamente vacunados, los niños no vacunados tenían un riesgo 13 veces mayor de enfermar y los niños subvacunados tenían un riesgo 1,9 veces mayor²⁹. Los subanálisis por edad encontraron que en los niños de 19-84 meses, el riesgo aumenta cinco veces en vacunados mayores de 3 años comparados con los niños bajo 1 año y en los niños de 84-132 meses, el riesgo aumenta dos veces en vacunados mayores de 6 años comparados con los niños bajo 3 años.

Durante la transición de wP a aP en Turquía, se llevó a cabo un estudio prospectivo con más de 1.400 lactantes³⁰. El estudio encontró diferencias significativas en reacciones locales (9,1 vs. 0,9%), sistémicas (12 vs. 1%) y fiebre (26 vs. 2,6%). Los lactantes vacunados con DTaP a los 2 meses tuvieron más reacciones sistémicas (1,9%) comparados con aquellos vacunados a los 4 (0,92%), 6 (0,6%) y 18 meses (0,13%). La vacuna wP fue más reactogénica a todas las dosis³⁰.

El grupo de Patterson³¹ analizó 47 estudios, en su mayoría ensayos clínicos controlados, que reportaban eventos adversos tras la vacunación con wP o aP. El análisis encontró riesgo relativo (RR) significativamente mayor con wP en cuanto a reacción local (RR 2,73), dolor (RR 4,15) o edema (RR 4,38) en el sitio de inyección, fiebre (RR 9,21), somnolencia (RR 1,34) y vómitos (RR 1,28).³¹ Es posible que las autoridades de salud consideren los eventos adversos locales como mínimamente relevantes en la toma de decisiones en cuanto a vacunas. Sin embargo, este estudio demuestra que los eventos adversos locales pueden interferir con la aceptación de las vacunas y resultar en bajas coberturas o retraso en la vacunación infantil. Además, la OMS considera que la reducción del dolor local asociado con vacunas es una buena práctica de vacunación³².

Pese a las coberturas vacunales relativamente altas contra *B. pertussis*, la bacteria continúa circulando en la comunidad, ya que ni wP ni aP evitan la colonización faríngea.

Experiencia con aP en Latinoamérica

A continuación, presentamos la experiencia latinoamericana con los países que han introducido vacunación con aP en la región, en el orden en que han introducido la vacuna.

Costa Rica

En los años 2006 y 2007 fueron registrados brotes de tosferina con más de 2.000 casos y más de 20 muertes, nación que entonces utilizaba vacunas wP. El país decidió cambiar para una vacuna combinada pentavalente aP + IPV en 2010, observando desde entonces pocos casos de tosferina, en su mayoría en niños muy jóvenes, hijos de madres que no habían recibido la vacuna Tdap durante el embarazo y en poblaciones indígenas. La experiencia con la introducción de la vacuna pentavalente aP + IPV ha sido muy buena, observándose aumento en las coberturas y raros reportes de eventos adversos.

México

En 2007, México introdujo una vacuna pentavalente aP + IPV, después del registro de dos casos de poliomielitis en bebés vacunados con la vacuna oral. Poco tiempo después, registró un aumento el número de casos de tosferina, pero ese aumento estuvo asociado con la introducción de la RPC al diagnóstico de la enfermedad en 2013 y no con el cambio a la vacuna aP. Recientemente se publicó la experiencia mexicana tras analizar 192 casos confirmados de tosferina en lactantes bajo 1 año¹³. Del total de casos, 80 ocurrieron en lactantes bajo 2 meses, 79 entre los 2 y 4 meses, 22 entre los 4 y 6 meses y 11 entre los 6 y 12

meses. El estudio resalta que ningún caso ocurrió en niños que completaron la serie primaria de tres dosis y refuerza la importancia de vacunar contra tosferina con tres dosis de una vacuna aP durante el primer año de vida. En 2019, nuevamente se observó aumento de casos en comparación con 2018, pero ese aumento no fue observado solamente en niños, sino que también en adolescentes y adultos jóvenes. En México las madres fueron las principales transmisoras de *B. pertussis* a sus niños (25,4% de 437 contactos epidemiológicos documentados)¹³, y desde el año 2012, se introdujo la vacuna Tdap para mujeres embarazadas.

Argentina

En Argentina, la vacunación contra *B. pertussis* incluye un esquema primario (a los 2, 4 y 6 meses) y dos refuerzos con componente wP (a los 15-18 meses y a los 4-6 años), una dosis de Tdap a los 11 años y en cada embarazo, refuerzo con vacuna Tdap. Las coberturas en lactantes bajo 2 años resultan insatisfactorias especialmente en la dosis de refuerzo de los 15 a 18 meses³³. En contraposición, la vacunación materna muestra coberturas en ascenso desde su recomendación en 2012 y su posterior incorporación al calendario en 2014. Las mujeres embarazadas se vacunan con Tdap a partir de las 20 semanas de gestación en todos los embarazos, independientemente de la edad, intervalo inter-genésico y del antecedente de vacunación con componente anti-tetánico. Después de la incorporación de la vacunación materna con Tdap, las tasas de letalidad muestran una tendencia en descenso sostenido a pesar de los cambios en la incidencia de la enfermedad^{34,35}. Los trabajos demostraron una efectividad con Tdap de 80,7% (intervalo de confianza al 95%: 52,1-92,2%) en niños bajo 2 meses. Se halló similar efectividad cuando se administró Tdap durante el segundo o tercer trimestre^{34,35}.

Brasil

Hasta 2014, en Brasil, se utilizó una vacuna wP tetravalente (DTwP + Hib) producida localmente, cuando se sustituyó por la vacuna pentavalente en el esquema primario. La serie primaria alcanzó 95% de cobertura, pero tales coberturas no eran homogéneas dentro del país, lo que conllevó al registro de brotes en diferentes regiones. En vista de lo anterior (ver párrafo sobre epidemiología de la tosferina en Brasil, pág. 235), el año 2014 se introdujo la vacuna Tdap para mujeres embarazadas, observándose gran reducción en el número de casos, a pesar de la reducción en las coberturas a partir de 2016. En julio de 2019, una vacuna pentavalente con componente wP producida en el Laboratorio Biológicos E Ltd., fue rechazada por las autoridades regulatorias brasileñas (*Agência Nacional de Vigilância Sanitária* [ANVISA]) por un problema de calidad, con la conse-

cuenta prohibición de su importación y distribución³⁶. Esto llevó al descarte de 6 millones de dosis, la mitad del número de dosis necesaria para vacunar una cohorte de 2,9 millones de niños con cuatro dosis. Las dificultades para obtener e importar un número tan grande de dosis llevó al desabastecimiento de vacunas, con una reducción en las coberturas a 70% en 2019. Datos parciales del sistema de vigilancia epidemiológica muestran una situación grave en el primer semestre de 2020, con reducción aún más acentuada en las coberturas vacunales después de la emergencia de la COVID-19³⁷.

Chile

A pesar de ser uno de los pocos países latinoamericanos que presenta coberturas altas y homogéneas, cada cierto tiempo se presentan brotes de tosferina; el más reciente se observó durante 2012. Las vacunas utilizadas en Chile eran vacunas aP, pero entre 2016 y 2017 hubo un aumento en el reporte de eventos supuestamente atribuibles a vacunación e inmunización, asociados con la substitución de la vacuna wP pentavalente (Quinvaxem®) por otra vacuna pentavalente producida por Serum Institute India. Se reportó un aumento de 85% en los eventos asociados con la vacunación, además de un aumento de 31% en los episodios de apneas en los niños más pequeños y 400% en prematuros. Chile optó por introducir una vacuna aP hexavalente, inicialmente para los prematuros y luego para todos los lactantes. El cambio tuvo como base diversos motivos: el aumento en la reactividad detectado por el sistema de farmacovigilancia asociado a una vacuna de células enteras, la decisión de pasar al esquema completo con la vacuna IPV, las facilidades logísticas asociadas al uso de vacuna hexavalente aP + IPV y datos consistentes de seguridad y efectividad. La vacuna hexavalente aP + IPV pasó a ser utilizada en la serie básica y para el primero refuerzo (2, 4, 6 y 18 meses). A pesar de su mayor costo directo en comparación con el esquema anterior, datos de un estudio reciente reportan una minimización teórica de este costo en diferentes escenarios al considerar los eventos adversos, almacenamiento y transporte, frente al cambio de la vacuna³⁸. Además, el nuevo esquema de vacunas con una sola inyección fue encontrado altamente satisfactorio por los padres, con mínima disrupción en la vida diaria de sus progenitores, de los lactantes vacunados y del resto de los niños en el hogar³⁹.

Reducción de coberturas y retraso en la vacunación oportuna

La OMS recomienda que la vacunación contra la tosferina se inicie precozmente (entre las 6 y 8 semanas) y que las coberturas deben ser superiores a 90%. En las

Américas las coberturas para la serie primaria de tres dosis (DTP3) estuvieron cerca de 90% en el año 2018, pero pocos países presentan coberturas altas y homogéneas, observándose enormes variaciones regionales en las coberturas de la serie primaria entre países (provincias, estados, municipalidades o distritos). Es importante destacar que la cobertura vacunal es un indicador “duro” que no permite identificar el riesgo para los niños con esquemas de vacunación atrasados. Por ende, se deben desarrollar indicadores que tomen en cuenta el impacto sobre las poblaciones pediátricas. Por otra parte, la cobertura con cuatro dosis completadas de difteria, tosferina y tétanos (DPT4) comparada con la cobertura con tres dosis (DPT3) muestra que la DPT4 está por debajo del 80% óptimo y que la cobertura no es homogénea para la región (Figura 3).

A pesar de la persistencia de factores que afectan la cobertura vacunal contra tosferina en Latinoamérica (e.g., movimientos antivacunas, reticencia de la población, adaptación de las cepas a través de cambios antigénicos, reemergencia y descenso de la inmunidad con el tiempo), generalmente se acepta que la vacunación contra la tosferina es segura y eficaz. El mayor impacto se observa en el lactante bajo 1 año que recibe la serie completa, reduciendo la carga de la enfermedad. Sin embargo, las coberturas vacunales deben ser altas y homogéneas para lograr una verdadera disminución en la incidencia de la enfermedad.

La reemergencia de tosferina se observa de la mano con la redefinición de casos con el uso diagnóstico de la RPC, incluyendo las formas atípicas que no se diagnostican. Además del subregistro de tales casos, existe el contagio en el hogar y en la comunidad. Por otra parte, haber tenido la enfermedad natural no confiere protección de por vida, por lo cual se debe continuar el programa de vacunación y refuerzos, inclusive en personas quienes hayan tenido tosferina.

Otra medida importante es la vacunación materna, que protege a los niños pequeños que no han comenzado el esquema vacunal y reduce la incidencia y la letalidad de tosferina. La vacunación materna como estrategia segura en la reducción de la incidencia de tosferina escapa al ámbito de esta revisión; sin embargo, existen revisiones recientes del tema y los primeros datos de impacto en Latinoamérica^{4,33,34,40,41}.

Recomendaciones del grupo de expertos en vacunación del lactante de SLIPE y ALAPE

El Grupo de Expertos de SLIPE y ALAPE se reunió para presentar recomendaciones con base en los datos revisados. Estas recomendaciones se resumen en la Tabla 3 y se presentan a continuación.

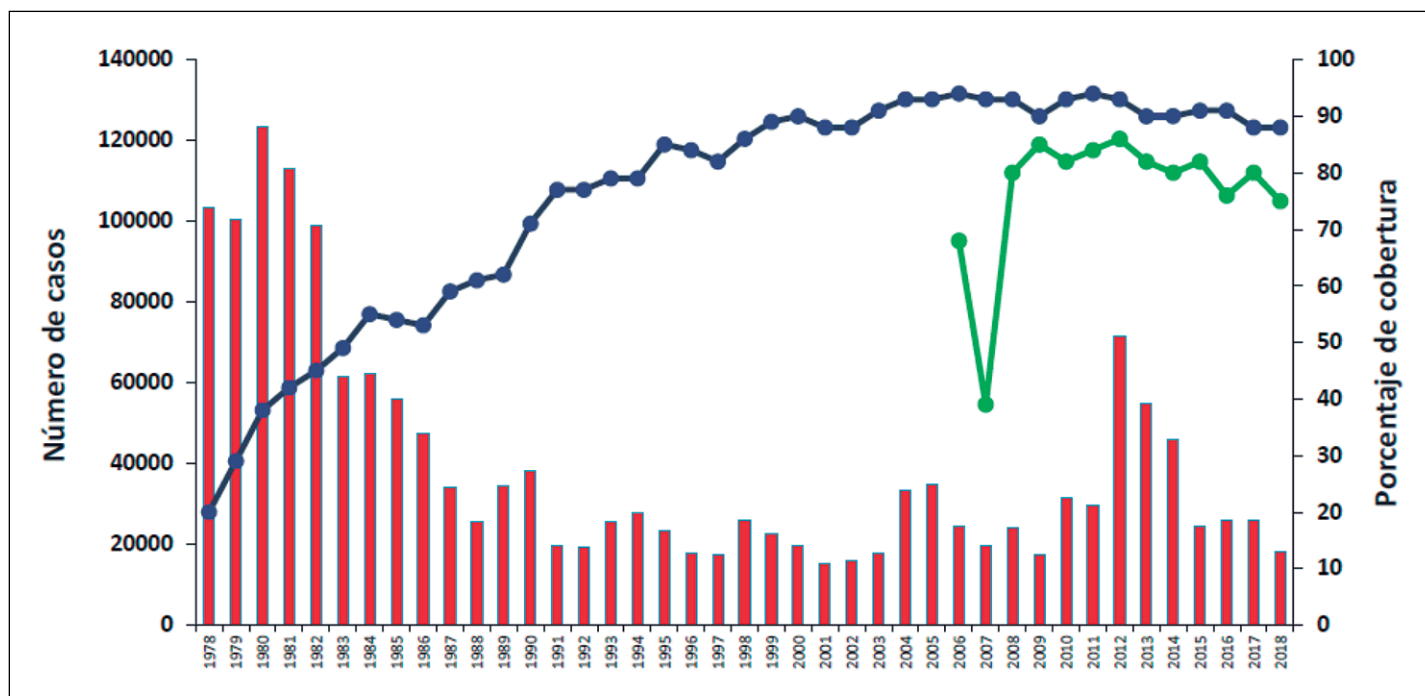


Figura 3. Serie histórica de casos de tosferina (■) y cobertura de vacunación con DPT3 (●) y DPT4 (●) en la Región de las Américas, 1978-2018. Fuente: Datos 2006-2018 del formulario conjunto para la notificación sobre inmunización de la OPS/OMS y UNICEF, 2019 (JRF por sus siglas en inglés).

Tabla 3. Recomendaciones del Grupo de Expertos de SLIPE y ALAPE para la vacunación contra tosferina

- La prevención de tosferina es prioritaria para el lactante debido al riesgo de complicaciones y muerte
- La vacunación de mujeres embarazadas es también prioritaria, segura y costo-efectiva en la prevención de tosferina en los lactantes menores de 3 meses
- Todo niño debe ser vacunado con la primera dosis entre las 6 y 8 semanas de edad cronológica, independientemente de edad gestacional o peso al nacer
- Garantizar coberturas mínimas de 90% para la serie primaria, aumentando las coberturas en mujeres embarazadas y en los refuerzos del segundo año y del preescolar
- Actualizar la vacunación del lactante que no tiene la vacunación al día; se recomienda el esquema acelerado con intervalo mínimo de un mes entre las dosis de la serie primaria
- Utilizar, de preferencia, vacunas aP en combinación con otras vacunas, para reducir el número de punciones y mejorar la aceptación por parte de los padres y facilitar la logística de administración de múltiples vacunas
- Actualizar los esquemas de vacunación, incluyendo los refuerzos, preferiblemente antes del reinicio de clases
- Mejorar los sistemas de vigilancia; es ideal que todos los países de la región tengan una definición de caso unificada para tosferina que incluya la clínica, el laboratorio y el nexa epidemiológico, para facilitar la vigilancia y comparación de datos entre países
- Facilitar el acceso a las informaciones epidemiológicas actualizadas por parte de los profesionales de salud
- Aprovechar todas las oportunidades para vacunar; no importa tener la mejor vacuna, si no se administra a tiempo

ALAPE: Asociación Latinoamericana de Pediatría; SLIPE: Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica.

- La prevención de tosferina es prioritaria para el lactante, debido al más alto riesgo para complicaciones y muertes. Por ende, todo niño debe ser vacunado precozmente, con la primera dosis entre las 6 y 8 semanas de edad cronológica, independientemente de edad gestacional o peso al nacer; las vacunas no se deben retrasar.
- La vacunación de mujeres embarazadas es también prioritaria por conferir protección a los lactantes bajo 3 meses de edad, siendo considerada segura y costo-efectiva.
- Es fundamental garantizar coberturas mínimas de 90% para la serie primaria y aumentar las coberturas en mujeres embarazadas y en los refuerzos del segundo año y del preescolar.
- Es necesario actualizar la vacunación del lactante que no tiene la vacunación en día y se recomienda el esquema acelerado, con intervalo mínimo de un mes entre las dosis de la serie primaria.
- Es fundamental actualizar los esquemas de vacunación, incluyendo los refuerzos, antes del retorno a las aulas.
- Se recomienda utilizar, de preferencia, vacunas acelulares combinadas, para reducir el número de punciones, mejorar la cobertura de varias EPV a la vez, facilitar la logística de administración de múltiples vacunas y mejorar la aceptación por parte de los padres.
- Es necesario mejorar los sistemas de vigilancia, y deseable que todos los países de la región tengan una definición de caso unificada para tosferina que incluya la clínica, el diagnóstico de laboratorio y el nexo epidemiológico, para que se puedan comparar los datos de los diferentes países;
- El éxito de la vacunación contra tosferina, en parte, es responsable de la poca percepción en la comunidad sobre los riesgos de esta enfermedad, especialmente en los lactantes. Es fundamental que las autoridades de salud faciliten el acceso de los profesionales de salud a datos epidemiológicos actualizados y que las sociedades médicas de cada país actúen en conjunto con las autoridades informando y educando los profesionales de salud y la comunidad sobre los riesgos de tosferina y los beneficios de la vacunación oportuna para alcanzar coberturas más altas y homogéneas.
- Finalmente, hay que buscar todas las oportunidades para vacunar: no importa cuál vacuna tengamos, lo importante es administrarla en forma oportuna.

Agradecimientos. Los autores desean reconocer la colaboración de Humberto López Castillo, MD, PhD, CPH, CMI en la preparación y revisión del manuscrito, incluyendo las tablas, figuras, traducción y revisiones subsiguientes.

Referencias bibliográficas

- 1.- Cherry J D. 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. doi: 10.1093/jpids/piz005.
- 2.- Gabutti G, Rota M C. Pertussis: A review of disease epidemiology worldwide and in Italy. *Int J Environ Res Public Health.* 2012; 9 (12): 4626-38. doi: 10.3390/ijerph9124626.
- 3.- Folaranmi T, Pinell-McNamara V, Griffith M, Hao Y, Coronado F, Briere E C. Systematic review and meta-analysis of pertussis epidemiology in Latin America and the Caribbean: 1980-2015. *Rev Panam Salud Publica.* 2017; 41: e102. doi: 10.26633/RPSP.2017.102.
- 4.- Gentile A, Bricks L, Avila-Aguero M L, Avila Kfour R, Torres Torreti J P, Ulloa-Gutierrez R. Pertussis in Latin America and the Hispanic Caribbean: a systematic review. *Expert Rev Vaccines.* 2019; 18 (8): 829-45. doi: 10.1080/14760584.2019.1643241
- 5.- Hozbor D, Ulloa-Gutierrez R, Marino C, Wirsing von Konig C H, Tan T, Forsyth K. Pertussis in Latin America: recent epidemiological data presented at the 2017 Global Pertussis Initiative meeting. *Vaccine.* 2019; 37 (36): 5414-21. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.07.007.
- 6.- Torres Martínez C, Aguilar Velasco M, Álvarez Moreno C, Arbo Sosa A, Ávila Agüero M L, Bonvehi P E, et al. Documento Latinoamericano sobre Vacunación y Servicios de Inmunización durante la Pandemia COVID-19. 2020. <https://slipe.org/web/wp-content/uploads/2020/06/COVID-19.pdf>.
- 7.- Falleiros Arlant L H, de Colsa A, Flores D, Brea J, Avila Agüero M L, Hozbor D F. Pertussis in Latin America: epidemiology and control strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014; 12 (10): 1265-75. doi: 10.1586/14787210.2014.948846.
- 8.- Edwards K M, Decker M D. Pertussis vaccines. In: Plotkin S A, Orenstein W A, Offit P A, eds. *Plotkin's Vaccines.* 7 ed. Elsevier; 2018: Cap. 44. pages 711-61.
- 9.- WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015-Recommendations. *Vaccine.* 2016; 34 (12): 1423-5. doi:10.1016/j.vaccine.2015.10.136.
- 10.- WHO. Pertussis. Consultado el 05 de octubre de 2020 en https://www.who.int/health-topics/pertussis#tab=tab_1.
- 11.- Vaccine-preventable diseases: Whooping cough (pertussis). Consultado el 05 de octubre de 2020 en <https://vaccineinformation.org/whooping-cough/>.
- 12.- Leber A L. Pertussis: relevant species and diagnostic update. *Clin Lab Med.* 2014; 34 (2): 237-55. doi: 10.1016/j.cll.2014.02.003.
- 13.- Aquino-Andrade A, Martínez-Leyva G, Merida-Vieyra J, Saltigeral P, Lara A, Domínguez W, et al. Real-time polymerase chain reaction-based detection of *Bordetella pertussis* in Mexican infants and their contacts: a 3-tear multicenter study. *J Pediatr.* 2017; 188: 217-23 e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.032.
- 14.- Ministerio de Salud (Argentina). Coqueluche: recomendaciones y definiciones. Consultado el 05 de octubre de 2020 en http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000473cnt-2013-10_coqueluche-recomendaciones-definiciones.pdf.
- 15.- European Centre for Disease Prevention and Control. Expert Consultation on Pertussis: Meeting Report. Barcelona, Spain: November 20, 2012. Consultado el 05 de octubre de 2020 en <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/pertussis-meeting-2012.pdf>.
- 16.- Craig R, Kunkel E, Crowcroft N S, Fitzpatrick M C, de Melker H, Althouse B M, et al. Asymptomatic infection and transmission of pertussis in households: a systematic

- review. Clin Infect Dis. 2020; 70 (1): 152-61. doi:10.1093/cid/ciz531.
- 17.- Gangarosa E J, Galazka A M, Wolfe C R, Phillips L M, Miller E, Chen R T, et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. Lancet. 1998; 351 (9099): 356-61. doi: 10.1016/s0140-6736(97)04334-1.
- 18.- Pertussis surveillance in Sweden, twenty-one-year report. Folkshomsyndigheten; 2019. Consultado el 05 de octubre de 2020 en <http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/p/pertussis-surveillance-in-sweden-twentyone-year-report/>.
- 19.- Klein N P, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. N Engl J Med. 2012; 367 (11): 1012-9. doi:10.1056/NEJMoa1200850.
- 20.- Zarei S, Jeddi-Tehrani M, Mehdi Akhondi M, Zeraati H, Ferydonfar A A, Nasernia J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of two diphtheria-tetanus-whole cell pertussis vaccines in Iranian pre-school children, a randomized controlled trial. Hum Vaccin Immunother. 2013; 9 (6): 1316-22. doi:10.4161/hv.24093.
- 21.- Desautiers E, Hessel L, Decker M D, Caro J J, Liese J G. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. Vaccine. 2004; 22 (21-22): 2681-4; author reply 2685. doi:10.1016/j.vaccine.2004.03.004.
- 22.- Plotkin S A, Cadoz M. The acellular pertussis vaccine trials: an interpretation. Pediatr Infect Dis J. 1997; 16 (5): 508-17; discussion 517-9. doi:10.1097/00006454-199705000-00011.
- 23.- Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: providing clinical evidence of effectiveness for human drug and biological products. U S Dept of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; 1998. Consultado el 05 de octubre de 2020 en <http://purl.access.gpo.gov/GPO/LPS119052>.
- 24.- Decker M D, Edwards K M, Steinhoff M C, Rennels M B, Pichichero M E, Englund J A, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. Pediatrics. 1995; 96 (3 Pt 2): 557-66. PMID: 7659476.
- 25.- Zhang L, Prietsch S O, Axelsson I, Halperin S A. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. Cochrane Database Syst Rev. 2014; (9): CD001478. doi: 10.1002/14651858.CD001478.pub6.
- 26.- Le Saux N, Barrowman N J, Moore D L, Whiting S, Scheifele D, Halperin S and; for Members of the Canadian Paediatric Society/ Health Canada Immunization Monitoring Program-Active (IMPACT). Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report from IMPACT. Pediatrics. 2003; 112 (5): e348. doi:10.1542/peds.112.5.e348.
- 27.- Hawken S, Manuel D G, Deeks S L, Kwong J C, Crowcroft N S, Wilson K. Underestimating the safety benefits of a new vaccine: the impact of acellular pertussis vaccine versus whole-cell pertussis vaccine on health services utilization. Am J Epidemiol. 2012; 176 (11): 1035-42. doi: 10.1093/aje/kws167.
- 28.- Chit A, Zivaripiran H, Shin T, Lee J K H, Tomovici A, Macina D, et al. Acellular pertussis vaccines effectiveness over time: a systematic review, meta-analysis and modeling study. PLoS One. 2018; 13 (6): e0197970. doi: 10.1371/journal.pone.0197970.
- 29.- Zerbo O, Bartlett J, Goddard K, Fireman B, Lewis E, Klein N P. Acellular pertussis vaccine effectiveness over time. Pediatrics. 2019; 144 (1): e20183466. doi:10.1542/peds.2018-3466.
- 30.- Korkmaz H A, Aydin A, Unal B. Comparison of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines and whole-cell pertussis-tetanus-diphtheria vaccines in infancy. Paediatr Int Child Health. 2014; 34 (3): 198-202. doi: 10.1179/2046905513Y.0000000110.
- 31.- Patterson J, Kagina B M, Gold M, Hussey G D, Mulojiwa R. Comparison of adverse events following immunisation with acellular and whole-cell pertussis vaccines: a systematic review. Vaccine. 2018; 36 (40): 6007-16. doi:10.1016/j.vaccine.2018.08.022.
- 32.- WHO. Reducing pain at the time of vaccination: WHO position paper, September 2015-Recommendations. Vaccine. 2016; 34 (32): 3629-30. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.005.
- 33.- Ministerio de Salud (Argentina). Coberturas de vacunación por jurisdicción 2009-2019. Consultado el 05 de octubre de 2020 en <http://bancos.salud.gob.ar/recurso/coberturas-de-vacunacion-por-jurisdiccion-2009-2019>.
- 34.- Gentile A, Juarez M D V, Lucion M F, Martínez A C, 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. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.091.
- 35.- Romanin V, Acosta A M, Juarez M D V, Biere E, Sanchez S M, Lopez Cordova B, et al. Maternal vaccination in Argentina: tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine effectiveness during pregnancy in preventing pertussis in infants < 2 months of age. Clin Infect Dis. 2020; 70 (3): 380-7. doi:10.1093/cid/ciz217.
- 36.- Ministério da Saúde do Brasil. Diário Oficial da União. 17 de julio de 2019.
- 37.- WHO. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2020 global summary (Brazil). Consultado el 5 de octubre de 2020 en https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=BRA&commit=OK.
- 38.- Olivera I, Grau C, Dibarboure H, Torres J P, Mieres G, Lazarov L, et al. Valuing the cost of improving Chilean primary vaccination: a cost minimization analysis of a hexavalent vaccine. BMC Health Serv Res. 2020; 20 (1): 295. doi: 10.1186/s12913-020-05115-7.
- 39.- O'Ryan M, Calvo A E, Espinoza M, Vega N, Lagomarcino A J, López Castillo H, et al. Parent reported outcomes to measure satisfaction, acceptability, and daily life impact after vaccination with whole-cell and acellular pertussis vaccine in Chile. Vaccine. 2020; 38 (43): 6704-13. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.08.046.
- 40.- Villena R, Vidal P, Carrillo F, Salinas M. Vacunación con pertussis en el embarazo: Una estrategia segura y efectiva para proteger al lactante menor. Rev Chil Pediatr. 2017; 88 (3): 318-23. doi: 10.4067/S0370-41062017000300002.
- 41.- Fernandes E G, Sato A P S, Vaz-de-Lima L R A, Rodrigues M, Leite D, de Brito C A, et al. The effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in Brazil: A case-control study. Vaccine. 2019; 37 (36): 5481-4. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.03.049.

Epidemiologic changes and novelties on vaccination against *Bordetella pertussis* in Latin America

Cambios epidemiológicos y actualidades sobre vacunación contra *Bordetella pertussis* en Latinoamérica

Ángela Gentile^{1,2}, Juan Pablo Torres Torreti^{1,3}, Pío López López^{1,4} and Rolando Ulloa-Gutierrez^{1,5}

A spanish version of this article in pages 232-242

¹Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE).

²Departamento de Epidemiología, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez," y Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

³Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Oriente; Unidad de Infectología, Hospital Luis Calvo Mackenna; Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁴Departamento de Pediatría y Programa de Infectología Pediátrica, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

⁵Servicio de Infectología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"; San José, Costa Rica.

The authors declare no conflicts of interest.

Sanofi facilitated the II Meeting of Latin American Experts on Infant Vaccination, which served as a venue for the authors who prepared this manuscript. Sanofi had no participation in the contents or the conclusions of the manuscript, which are the sole responsibility of the authors.

Received: November 20, 2020 / Accepted: February 05, 2021

Resumen

A pesar de que la tosferina (coqueluche) es una enfermedad prevenible por vacunas (EPV), la epidemiología latinoamericana muestra que hay persistencia de brotes en la región. Esta persistencia se debe, al menos en parte, a factores tales como la cobertura vacunal, la presencia de movimientos anti vacunas, la diversidad de los sistemas locales de vigilancia y la falta de una definición de caso unificada para la región. Dada la importancia de la tosferina en Latinoamérica y los cambios ocurridos en las recomendaciones para la vacunación, este manuscrito tiene como objetivo revisar los datos epidemiológicos y los cambios recientes en los calendarios de vacunación y su impacto sobre la enfermedad pediátrica por *Bordetella pertussis* en Latinoamérica. Los datos epidemiológicos más recientes muestran que entre regiones, países, y segmentos dentro de cada país hay heterogeneidad en la cobertura vacunal, con distintos rebrotes. Esfuerzos en la región han tratado de mejorar esta situación al introducir vacunas acelulares (aP), menos reactogénicas que las vacunas de células enteras (wP) en los calendarios vacunales. Además, algunos países han mejorado la definición de caso confirmado, al introducir la reacción de polimerasa en cadena (RPC) como criterio diagnóstico. En respuesta a las heterogeneidades de cada país y a la epidemiología actual de la región, un Comité de Expertos de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) y la Asociación Latinoamericana de Pediatría (ALAPE) propone una definición unificada de caso y recomendaciones para mejorar la cobertura vacunal y reducir los brotes de tosferina en Latinoamérica.

Palabras clave: *Bordetella pertussis*; tosferina; coqueluche; vacunación; Latinoamérica.

Abstract

Although whooping cough is a vaccine-preventable disease (VPD), its epidemiologic characteristics in Latin America shows persistence of outbreaks in the region. This persistence is due, at least in part, to the presence of antivaccine movements, the diversity of the surveillance systems, and the lack of a uniform case definition for the region. Given the importance of whooping cough in Latin America and the changes in vaccine recommendations, this manuscript aims to review epidemiologic data and recent changes in the vaccination calendars and their impact on the pediatric disease by *Bordetella pertussis* in Latin America. Recent epidemiological data reveal that between regions, countries, and administrative units within each country there is a marked heterogeneity of vaccine coverage, with different outbreak patterns. Efforts in the region have tried to improve this situation by introducing acellular pertussis vaccines (aP) in the vaccine calendars, which are less reactogenic than whole-cell pertussis vaccines (wP). Moreover, some countries have improved the case definition. Some countries have implemented a confirmed case definition by introducing polymerase chain reaction (PCR) as a diagnostic criterion. As a response to the heterogeneities observed within and between countries and the regional epidemiologic profiles, a Steering Committee from the Latin American Society for Pediatric Infectiology (SLIPE) and the Latin American Association of Pediatrics (ALAPE) propose a unified case definition and recommendations to improve vaccine coverage and reduce the outbreaks of whooping cough in Latin America.

Keywords: *Bordetella pertussis*; whooping cough; pertussis; vaccination; Latin America.

Correspondence:

Ángela Gentile
angelagentile21@gmail.com

Background

Whooping cough or pertussis is a vaccine-preventable disease (VPD) caused by *Bordetella pertussis*—an encapsulated Gram-negative coccobacillus. Since the 1930s, a whole-cell pertussis (wP) vaccine has been developed in combination with diphtheria and tetanus toxoids (DTwP). Massive worldwide coverage with DTwP reduced the infection rate (per 100,000 pop.) from 157 in the prevaccination era to less than 1 in the 1970s¹. Reports of *B. pertussis* toxin-mediated reactogenicity led to the development of an acellular pertussis (aP) vaccine in combination with diphtheria and tetanus (DTaP for children under 7 years of age and Tdap for children over 7 years of age, the latter with a lower concentration of antigens against diphtheria and pertussis). Trials in the 1990s demonstrated that DTaP combination vaccines are much less reactogenic than DTwP vaccines¹. However, despite the use of the vaccine, the vast majority of countries present outbreaks or an increase in the number of cases every 3 to 5 years².

Three recent studies have compiled and summarized the status of pertussis vaccination in Latin America³⁻⁵. These reviews mentioned some challenges for the region: differences inherent in information systems, lack of standardized case definitions, and epidemiological adverse-event surveillance, passive in nature after vaccination^{4,5}. Furthermore, it was reported that the low geographical representation limits the generalizability of results and that the heterogeneity of the study methods limits the comparison of results³.

The Latin American Society for Pediatric Infectology (SLIPE) and the Latin American Pediatric Association (ALAPE) have taken a proactive role in recommending vaccination against *B. pertussis*. In a recent joint publication, ALAPE and SLIPE analyzed the continuity of the health services most affected by the pandemic in the region, particularly vaccination, and made recommendations based on the best practices reported in Latin American countries⁶.

In Latin America, the incidence of *B. pertussis* disease before the year 2000 was estimated at 17.8 (95% confidence interval [CI] from 5.9 to 29.7) cases per 100,000 population, while from the year 2000, incidence was estimated between 2.5 and 8.5 cases per 100,000 population^{3,4} with 90% of the cases reported in under-1-year-olds⁴. The case fatality ratio of pertussis in Latin America was estimated in 3.9% in the general population³ and in 4.8% in under-18-year-olds⁴, although again, most deaths occurred in children too young to be vaccinated⁴.

Given the importance of *B. pertussis* disease in Latin America and the changes that have occurred in vaccination recommendations, this manuscript aims to review epidemiological data and recent changes in vaccination

schedules and their impact on pediatric *B. pertussis* disease in Latin America.

Epidemiologic characteristics of *B. pertussis* disease

Pertussis is an endemic respiratory disease with global distribution and outbreak cycles every 3-5 years⁷⁻¹⁰. Despite being a VPD, pertussis has high overall rates of hospitalization, complications, and deaths, especially in under-2-month-olds⁷⁻¹¹. Despite the global increase in vaccination coverage against pertussis, 151,000 cases were reported worldwide during 2018¹⁰.

To reduce its transmission, vaccination coverage must be greater than 90% and, to be effective, it must be homogeneous within a country and between countries in the region⁹. Otherwise, epidemic outbreaks appear that primarily affect the most vulnerable groups, especially under-1-year-olds.

Pertussis is underreported⁹, which is mainly due to regional variations in the case definition and to the different diagnostic methods used in each country, especially with the incorporation of the polymerase chain reaction (PCR), which significantly increases sensitivity for the detection of *B. pertussis*^{12,13}. Therefore, standardizing this definition for the region will allow adequate and comparable epidemiological surveillance between countries and regions. At a recent meeting, a working group of Latin American experts and the Pan American Health Organization (PAHO) proposed a homogeneous definition of cases (Table 1)¹⁴.

It is important to note that not all infected people meet all the criteria for a case definition. Patients, generally adolescents and adults, may present asymptomatic or with mild symptoms, such as a persistent cough, without neither other symptoms, nor a significant direct burden on morbidity. Since the disease has a reproductive number (R_0) between 15 and 17, it is considered highly contagious¹⁵. Atypical cases particularly put the youngest unvaccinated children or those with incomplete vaccination schedules at risk. A recent review of 16 studies found that the secondary attack rate is much more pronounced in infants (70%) than in the rest of the population (20%) or in those over 40 years of age (6%)¹⁶. This review also found that 42.6% of household contacts present with mild or atypical whooping cough and 55.6% of the contacts studied had laboratory-documented asymptomatic infection.

Current epidemiology of pertussis in Latin America

Recent data from PAHO, WHO, and UNICEF show a significant incidence rate in under-1-year-olds and that

Table 1. Unified case definition recommended by the Expert Group for probable, suspected, confirmed and ruled out pertussis cases

Probable Case	Suspected Case	Confirmed Case	Discarded Case
Patient with symptoms compatible with pertussis and without laboratory confirmation (not studied or inconclusive laboratory results) and without epidemiological link with a laboratory-confirmed case	<i>Under-6-month-olds</i> All acute respiratory infections PLUS ≥ 1 of the following symptoms: – Apnea – Cyanosis – Inspiratory stridor – Vomiting after cough fits – Paroxysmal coughing fits	– Positive culture for <i>B. pertussis</i> – PLUS any respiratory infection – Positive polymerase chain reaction (PCR) – PLUS compatible clinical presentation according to the definition of suspected case	Incomplete clinic or insufficient data, AND negative laboratory results AND no epidemiological link with a confirmed case
Patient with incomplete symptoms or insufficient data and with a positive PCR or seroconversion result	<i>Over-6-month-olds up to 11-year-olds</i> Cough during ≥ 14 days without any other apparent cause PLUS ≥ 1 of the following symptoms: – Paroxysmal coughing fits – Inspiratory stridor – Vomiting after cough fits	– Seroconversion – PLUS compatible clinic according to the definition of suspected case – Epidemiological link with laboratory confirmed case – PLUS compatible clinic according to the definition of suspected case	
	<i>Over-11-year-olds</i> Persisting cough during ≥ 14 days without any other symptoms		

Source: Modified from reference 14.

the groups 1-to-4-year-olds and adolescents and young adults should also be taken into account (Figure 1). For this reason, incidence rates should be registered by age groups through an active surveillance program, especially in the group of adolescents and young adults.

We will now review the 2018-2020 situation of some countries in the Latin American region, summarized in Figure 2. It should be noted that these data have previously described limitations³⁻⁵, that include heterogeneity between information systems, lack of definitions standardized case reports and passive epidemiological surveillance, with little geographical representation, especially from smaller or less populated countries³⁻⁵.

Argentina

A peak in the incidence of pertussis was observed in 2012, with a record of more than 60 deaths, the majority in infants under 3-months old. This led to the national recommendation for universal immunization of pregnant women with Tdap. In the following years (2013-2019), the disease had a lower incidence than in previous years, as in the rest of the region, but it had a higher incidence in under-1-year-olds. A reduction in vaccination coverage was also observed even before the COVID-19 pandemic.

Brazil

In Brazil, the incidence of pertussis is very high in infants, and it increased dramatically between 2013 and

2014, when more than 8,000 cases and more than 100 deaths were recorded, the majority in under-3-month. In 2014, the national schedule introduced the Tdap vaccine for pregnant women and health professionals.

It should be noted that in recent years there has been a trend towards an increase in cases in the group of adolescents aged 10 to 14 years, which may be associated with the introduction of PCR in reference centers and the greater awareness of health professionals about illness after the most recent outbreak.

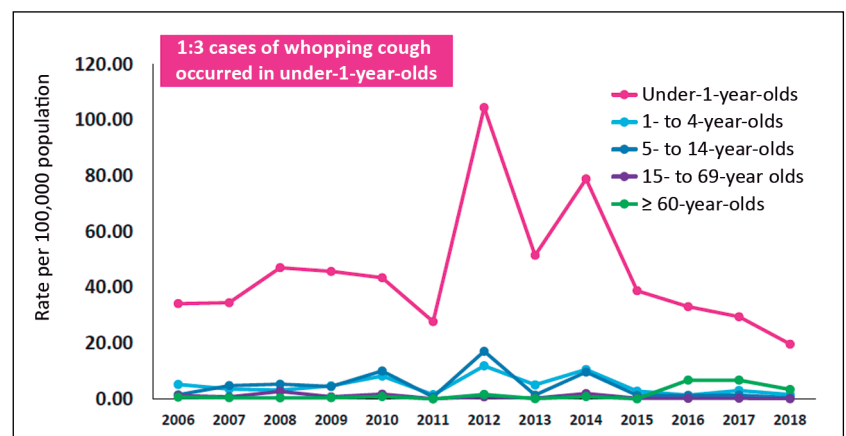


Figure 1. Pertussis incidence rates in Latin America, 2006-2018. Source: 2006-2018 data from the Joint Report Form by PAHO/WHO and UNICEF, 2019.

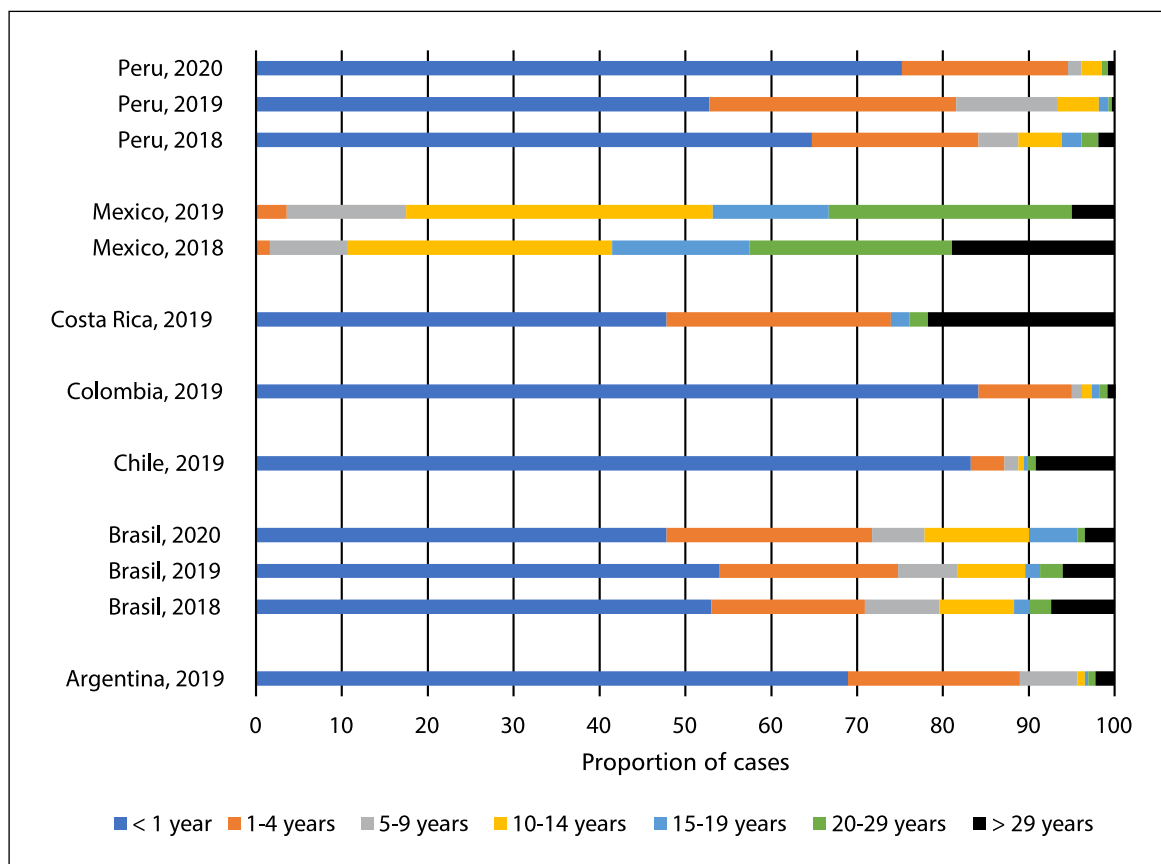


Figure 2. Age distribution of pertussis cases in selected Latin American countries, 2018-2020. Notes: Mexico reported the age groups in 3-year increments and they were adjusted to the groups that best correspond in the classification presented. Costa Rica and Colombia presented data for the first half of 2019. Sources: Argentina: Directorate for the Control of Immunopreventable Diseases in the SNVS 2.0 database. Ministry of Health. Brazil: SINAN, SVS / MS, as of January 25, 2020, obtained through the Electronic Citizen Service and Information System on 03/03/2020. Chile: ENO database and EPIVIGILA database as of January 10, 2020. Department of Epidemiology, DIPLAS. Ministry of Health. Colombia: National Institute of Health, Ministry of Health (Colombia). Pertussis: Colombia, first semester of 2019. Bogotá, Colombia: May 31, 2019. Document FOR-R02.4000-001. Costa Rica: Chanto, Grettel. Alert: Increase in cases of pertussis, Costa Rica, January-February 2019. Tres Ríos, Costa Rica: INCIENSA, 2019. Retrieved October 6, 2020 from <https://www.inciensa.sa.cr/actualidad/Alertas/2019/Alert%20increase%20de%20cases%20de%20tosferina,%20Costa%20Rica%20January-February%202019.pdf>. Mexico: Epidemiological Surveillance Bulletin. Secretariat of Health of Mexico. Peru: National Center for Epidemiology, Prevention and Control of Diseases. Ministry of Health.

Chile

Chile presents cyclical characteristics with a peak in 2012. Age-specific data in 2019 show that under-1-year-olds constitute the highest risk group, as it is the case in the rest of Latin America. In Chile, the diagnosis is confirmed by PCR. However, it should be noted that in adolescents with more than 14 days of cough, PCR loses diagnostic sensitivity and requires testing two samples (PCR and serology), which makes the diagnosis in adolescents difficult in reference laboratories.

Chile's experience with the PCR shows that in Latin America we must work together to make PCR the diagnostic standard. Thus, the laboratories in the region could

be networked for the implementation and validation of the technology and to provide a timely diagnosis and improve the comparability of rates between countries.

Mexico

In 2007 Mexico introduced aP vaccination in a single pentavalent vaccine and in 2012-2013 it incorporated PCR as a diagnostic standard. It was found that immediately after these changes there was an increase in reported cases, which was explained by the change in the diagnostic methodology that incorporated a new case definition and made it difficult to adequately compare these new data with the historic incidence series. In 2019 there was an in-

crease in cases in children vaccinated with aP pentavalent vaccine, but also in adolescents and young adults (17-24 years), previously vaccinated with wP. This reveals that the increase in cases observed in Mexico is not related to the type of vaccine used, and that the surveillance system should not focus exclusively on children. Pertussis affects people of all ages and, therefore, not only the pediatrician must be vigilant.

Peru

Cyclical characteristics and a decreasing trend in cases are also observed. Again, infants under 1-year-old contribute with 75% of the cases, for a cumulative incidence of 0.40 per 100,000 population.

Vaccination against *B. pertussis*

There are two types of vaccines against *B. pertussis*: whole-cell (wP) and acellular (aP) vaccines. The wP vaccines use the whole bacteria, which can be of different strains, inactivated by physical or chemical methods. Hence, they contain many antigens and have variable immunogenicity, efficacy, and safety patterns, which we will present in this review.

With the development of aP vaccines, which contain fewer antigens (from 1 to 5), are better regulated and have less reactogenicity, developed countries have incorporated DTaP vaccines in their vaccination programs in pentavalent formulations (with the addition of *Haemophilus influenzae* type b and hepatitis B) or hexavalent (with the addition of inactivated polio vaccine [IPV]). The wP vaccines continue to be used in developing countries. Information on the immunogenicity, efficacy and safety of the wP vaccines used today is very limited⁹ but we will discuss the most recent data in this regard.

Within the Central American region, most of the countries use wP in their national schemes, except Costa Rica, Panama and Mexico, which already include aP for children. In the Andean region (Bolivia, Venezuela, Colombia, Peru) and most of the southern cone (Argentina, Brazil, Paraguay, Uruguay) only wP is used, with Chile being the exception when introducing the hexavalent aP vaccine since 2018. Many of the countries in the region already administer Tdap to pregnant women (Table 2).

The adoption of wP vaccines in the 1950s in both Japan¹⁷ and Sweden¹⁸ demonstrated a reduction in the incidence rate of pertussis, but reports of reactogenicity, which could explain, at least in part, the population's reluctance to vaccinate with the consequent decrease in vaccination coverage. In turn, this reduction in coverage translated into a resurgence of whooping cough that prompted the introduction of aP vaccines (Japan in the 1970s and Sweden in the 1990s), with adequate subsequent control^{17,18}.

Another explanation for the resurgences is the waning of immunity¹⁹. Countries that have introduced both aP and wP vaccination in different schedules show cyclical resurgences of pertussis. For these reasons, vaccination planning against *B. pertussis* should follow the life cycle with specific indications for infants, adolescents, adults, and pregnant women⁴.

Reactogenicity and effectiveness of wP and aP

Not all wP vaccines are the same. A study in Iran showed significant differences in local and systemic reactogenicity after vaccination with locally produced DTwP²⁰. Differences in relation to adverse events and immunogenicity may be associated with the strains used in the production of the vaccines, the methods of preparation or formulation of vaccines.

One study compared aP vaccines with wP vaccines having fewer adverse effects with less fever, pain and local swelling at the injection site²⁴. In addition, children vaccinated with aP have a lower risk of neurological adverse events, especially hypotonic-hyporesponsive episodes and seizures²⁵. The Canadian experience after the introduction of aP in 1997-1998 showed a significant reduction in episodes of febrile seizure (60%) and episodes of hypotonic-hyporesponsive (67%).²⁶ An analysis of data from 567,378 children born before and after the introduction of aP vaccines in Canada found a significant reduction in the relative risk of visiting an emergency room due to frequent adverse effects associated with vaccination with wP²⁷. This had 38 times more impact compared to a reduction in more rare events, such as seizures²⁷.

Various studies have shown that registered aP vaccines have proven efficacy in children, regardless of the number of components^{8,21-23}. A recently published systematic review with meta-analysis and mathematical modeling²⁸ described the effectiveness of aP vaccines (VE) after 5 doses of the infant series (VE: 91%; 95% confidence interval [CI]: 87-95%) and after the sixth dose in adolescents (VE: 70%; 95% CI: 54-86%). Mathematical modeling demonstrated an annual decrease in VE after 5 and 6 doses (9.6 and 45.3% per year, respectively)²⁸. After booster, the absolute VE was estimated at 85% (95% CI: 84-86%) with a decrease of 11.7% (95% CI: 11.1-12.3%) annually to 28.2% at age 18²⁸. The study concluded that aP vaccines have high Initial efficacy that decreases over time²⁸. This is fundamental, since observational studies on VE fail to recognize that they measure relative efficacy data and not absolute VE, as was the case in the meta-analysis presented. It is important to note that neither vaccine, aP

Table 2. Whooping cough vaccination schedules in Latin America

Country	2 m	4 m	6 m	12 m	15 m	18 m	4 y	6 y	10 y	Pregnant women (Tdap)
<i>Mexico and Central America</i>										
Belize	wP5	wP5	wP5				wP3			
Costa Rica	aP5	aP5	aP5		aP5		aP4			20 wk
El Salvador	wP5	wP5	wP5	wP5			wP3			
Guatemala	wP5	wP5	wP5			wP3	wP3			3 rd trimester
Honduras	wP5	wP5	wP5			wP3	wP3			26 wk
Mexico	aP6	aP6	aP6			aP6	wP3			20 wk
Nicaragua	wP5	wP5	wP5			wP3		wP3		
Panama	aP6	aP6	aP6			wP4	wP3		aP3	3 rd trimester
<i>Andean Zone</i>										
Bolivia	wP5	wP5	wP5			wP5	wP5			
Colombia	wP5	wP5	wP5			wP3	wP3 ^a			3 rd trimester
Ecuador	wP5	wP5	wP5			wP3	wP3 ^a			
Peru	wP5	wP5	wP5			wP3	wP3			3 rd trimester
Venezuela	wP5	wP5	wP5			wP5	wP5 ^a			
<i>Southern Cone</i>										
Argentina	wP5	wP5	wP5			wP5		wP3	aP3	20 wk
Brasil	wP5	wP5	wP5		wP3		wP3			20 wk
Chile	aP6	aP6	aP6			aP6		aP3	aP3 ^b	28 wk
Paraguay	wP5	wP5	wP5			wP3	wP3		aP3	20 wk
Uruguay	wP5	wP5	wP5		wP5		wP3 ^a		aP3	28-36 wk

^aAt 5 years. ^bAt 13 years. Abbreviations: aP, anti-pertussis acellular vaccine, infant formulation; ap, anti-pertussis acellular vaccine, adolescent/adult formulation; wk, weeks of pregnancy; wP, anti-pertussis whole-cell vaccine. The number refers to the number of diseases covered with polyvalent vaccines. Source: WHO. https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries.

or wP, nor natural infection by *B. pertussis* is capable of conferring lasting protection.

In the United States of America, the California Kaiser Permanente system study, which involved 469,982 children between 3 months and 11 years old, reported 738 cases of whooping cough, distributed as follows: 99 were not vaccinated, 36 were under-vaccinated, and 515 were fully vaccinated. Compared with fully vaccinated children, unvaccinated children had 13 times higher risk and under-vaccinated children had a 1.9 times higher risk of developing pertussis²⁹. Sub-analyses by age found that in children 19-84 months, the risk of pertussis increases five times in vaccinated people older than 3 years compared to children under 1 year and in children aged 84-132 months, the risk of pertussis increases twice in vaccinated people older than 6 years compared with children under 3 years²⁹.

During the transition from wP to aP in Turkey, a prospective study was conducted with more than 1,400 infants³⁰. The study found significant differences in local reactions (9.1 vs. 0.9%), systemic (12 vs. 1%) and fever (26 vs. 2.6%). Infants vaccinated with DTaP at 2 months had more systemic reactions (1.9%) compared to those vaccinated at 4 (0.92%), 6 (0.6%), and 18 months (0.13%). The wP vaccine was more reactogenic at all doses³⁰.

Patterson and colleagues³¹ analyzed 47 studies, mostly controlled clinical trials, that reported adverse events after vaccination with wP or aP. The analysis found significantly higher relative risk (RR) with wP in terms of local reaction (RR 2.73), pain (RR 4.15) or edema (RR 4.38) at the injection site, fever (RR 9, 21), drowsiness (RR 1.34), and vomiting (RR 1.28)³¹. Health authorities may consider local adverse events as minimally relevant in making vaccine decisions. However, this study demonstrates that local adverse events can interfere with vaccine acceptance and result in low coverage or delay in childhood vaccination. Furthermore, the WHO considers the reduction of local pain associated with vaccines to be a good vaccination practice³².

Despite the relatively high vaccination coverage against *B. pertussis*, the bacterium continues to circulate in the community, since neither wP nor aP prevent pharyngeal colonization.

Experience with aP in Latin America

We present next the Latin American experience with the countries that have introduced aP vaccination in the

region, in the sequence in which they have introduced the vaccine.

Costa Rica

In 2006 and 2007 outbreaks of pertussis were registered with more than 2,000 cases and more than 20 deaths, a nation that then used wP vaccines. The country decided to switch to a combined pentavalent aP + IPV vaccine in 2010, seeing few cases of pertussis since then, mostly in very young infants, children of mothers who had not received the Tdap vaccine during pregnancy, and in indigenous populations. The experience with the introduction of the pentavalent aP + IPV vaccine has been satisfactory, with an increase in coverage and rare reports of adverse events.

Mexico

In 2007 the National Immunization Program introduced a pentavalent aP + IPV vaccine, after registering two cases of polio in babies vaccinated with the oral vaccine. Shortly after, the number of pertussis cases increased, but this increase was associated with the introduction of PCR at diagnosis of the disease in 2013 and not with the switch to the aP vaccine. The Mexican experience was recently published after analyzing 192 confirmed cases of pertussis in infants under 1 year of age¹³. Of the total cases, 80 occurred in infants under 2 months, 79 between 2 and 4 months, 22 between 4 and 6 months and 11 between 6 and 12 months. The study highlights that no cases occurred in children who completed the three-dose primary series and reinforces the importance of vaccinating against pertussis with three doses of aP vaccine during the first year of life. In 2019, an increase in cases was observed again compared to 2018, but this increase was not only observed in children, but also in adolescents and young adults. In Mexico, mothers were the main source of *B. pertussis* to their children (25.4% of 437 documented epidemiological contacts), 13 and since 2012, the Tdap vaccine was introduced for pregnant women.

Argentina

The vaccination against *B. pertussis* includes a primary schedule (at 2, 4, and 6 months) and two boosters with wP component (at 15-18 months and 4-6 years), a dose of Tdap at 11 years and in each pregnancy, a booster with Tdap vaccine. Coverage in infants under 2 years of age is unsatisfactory, especially in the booster dose from 15 to 18 months³³. In contrast, maternal vaccination shows increasing coverage since its recommendation in 2012 and its subsequent incorporation into the calendar in 2014. Pregnant women are vaccinated with Tdap from 20 weeks of gestation in all pregnancies, regardless of age, inter-birth interval or history of vaccination with an anti-tetanus component. After the incorporation of maternal vaccination with Tdap, the fatality rates show a sustained

downward trend despite changes in the incidence of the disease^{34,35}. The studies demonstrated an effectiveness with Tdap of 80.7% (95% CI: 52.1-92.2%) in children under 2 months of age. Similar effectiveness was found when Tdap was administered during the second or third trimester^{34,35}.

Brazil

Until 2014 a locally produced quadrivalent wP vaccine (DTwP + Hib) was used, when it was replaced by the pentavalent vaccine in the primary scheme. The primary series reached 95% coverage, but such coverage was not homogeneous within the country, which led to the recording of outbreaks in different regions. Given these events (see paragraph on epidemiology of pertussis in Brazil, page 245), in 2014 Tdap was introduced for pregnant women, with a large reduction in the number of cases, despite the reduction in pediatric vaccine coverage from 2016. In July 2019 a pentavalent vaccine with wP component produced in the Biologicals E Laboratory Ltd. was rejected by the Brazilian regulatory authorities (*Agência Nacional de Vigilância Sanitária* [ANVISA]) due to a quality issue, with the consequent prohibition of its importation and distribution³⁶. This led to the discard of 6 million doses, half the number of doses needed to vaccinate a cohort of 2.9 million children with four doses. Difficulties in obtaining and importing such a large number of doses led to a shortage of vaccines, with a reduction in coverage to 70% in 2019. Partial data from the epidemiological surveillance system show a serious situation in the first half of 2020, with reduction even more accentuated in vaccine coverage after the emergence of COVID-19³⁷.

Chile

Despite being one of the few Latin American countries with high and homogeneous coverage, from time to time there are outbreaks of pertussis; the most recent was observed during 2012. The vaccines used in Chile were aP vaccines, but between 2016 and 2017 there was an increase in the report of adverse events supposedly attributable to vaccination and immunization, associated with the substitution of the pentavalent wP vaccine (Quinvaxem®) by another pentavalent vaccine produced by Serum Institute India. An 85% increase in reports of adverse events associated with vaccination was reported, in addition to a 31% increase in apnea episodes in the youngest children and 400% in premature infants. Chile chose to introduce a hexavalent aP vaccine initially for preterm infants and then for all infants. The change was based on various reasons: the increase in reactogenicity detected by the pharmacovigilance system associated with a whole cell vaccine, the decision to switch to the full scheme with the IPV vaccine, the logistical facilities as-

sociated with the use of hexavalent aP + vaccine IPV and consistent safety and effectiveness data. The hexavalent aP + IPV vaccine started to be used in the basic series and for the first booster (2, 4, 6 and 18 months). Despite its higher direct cost compared to the previous scheme, data from a recent study report a theoretical minimization of this cost in different scenarios when considering adverse events, storage, transportation, compared to changing the vaccine³⁸. In addition, the new vaccine schedule with a single injection was found to be highly satisfactory by parents, with minimal disruption in the daily lives of parents, vaccinated infants, and other children at home.³⁹

Decreased coverage and delay in timely vaccination

The WHO recommends that vaccination against pertussis should be started early (between 6 and 8 weeks of age) and that coverage should be greater than 90%. In the Americas, the coverage for the three-dose primary series (DTP3) was close to 90% in 2018, but few countries present high and homogeneous coverage, with enormous regional variations in the coverage of the primary series between countries (provinces, states, municipalities or districts). It is important to note that vaccination coverage is a “hard” indicator that does not allow identifying the risk for children with delayed vaccination schedules. Therefore, indicators must be developed to take into account the impact on pediatric populations. On the other hand, coverage with four completed doses of diphtheria, pertussis and tetanus (DPT4) compared to coverage with three doses (DTP3) shows that DPT4 is below the optimal 80% and that coverage is not homogeneous for the region. (Figure 3).

Despite the persistence of factors affecting pertussis vaccine coverage in Latin America (for instance, anti-vaccine movements, population reluctance, adaptation of strains through antigenic changes, reemergence, and decreased immunity over time), it is generally agreed that vaccination against pertussis is safe and effective. The greatest impact is observed in infants under 1 year old who receive the complete series, reducing the burden of disease. However, vaccination coverage must be high and homogeneous to achieve a true decrease in the incidence of the disease.

The reemergence of pertussis is observed vis-a-vis with the redefinition of cases with the diagnostic use of PCR, including atypical forms that are not diagnosed. In addition to the underreporting of such cases, there is contagion at home and in the community. On the other hand, having had the natural disease does not confer protection for life, so the vaccination and reinforcement program should be continued, even in people who have had whooping cough.

Another important measure is maternal vaccination, which protects children who have not started the vaccination schedule and reduces the incidence and fatality of pertussis. Maternal vaccination as a safe strategy in reducing the incidence of pertussis is beyond the scope of this review; however, there are recent reviews of the subject and the first impact data in Latin America^{4,33,34,40,41}.

Recommendations of the SLIPE and ALAPE group of experts on infant vaccination

The SLIPE and ALAPE Group of Experts met to present recommendations based on the revised data. These recommendations are summarized in Table 3 and are presented below.

- Prevention of pertussis is a priority for the infant, due to the higher risk for complications and deaths. Therefore, every child should be vaccinated early, with the first dose between 6 and 8 weeks of chronological age, regardless of gestational age or birth weight; vaccinations should not be delayed.
- Vaccination of pregnant women is also a priority for conferring protection to infants under 3 months of age, being considered safe and cost-effective.
- It is essential to guarantee a minimum coverage of 90% for the primary series and to increase coverage in pregnant women and boosters in the second year and preschoolers.
- It is necessary to update the vaccination of the infant who does not have completed the vaccination Schedule and the accelerated schedule is recommended, with a minimum interval of one month between the doses of the primary series.
- It is essential to update vaccination schedules, including boosters, before returning to the classroom.
- It is recommended to use, preferably, combined acellular vaccines, to reduce the number of shots, improve the coverage of several VPDs at the same time, facilitate the logistics of administration of multiple vaccines and improve acceptance by parents.
- It is necessary to improve surveillance systems, and it is desirable that all the countries of the region have a unified case definition for pertussis that includes the clinical picture, laboratory diagnosis and epidemiological link, so that data from the different countries;
- The success of vaccination against pertussis, in part, is responsible for the low perception in the community about the risks of this disease, especially in infants. It is essential that health authorities facilitate the access of health professionals to updated epidemiological data and that the medical societies of each country act in conjunction with the authorities informing and educating health professionals and the community about the risks of pertussis and the benefits of timely

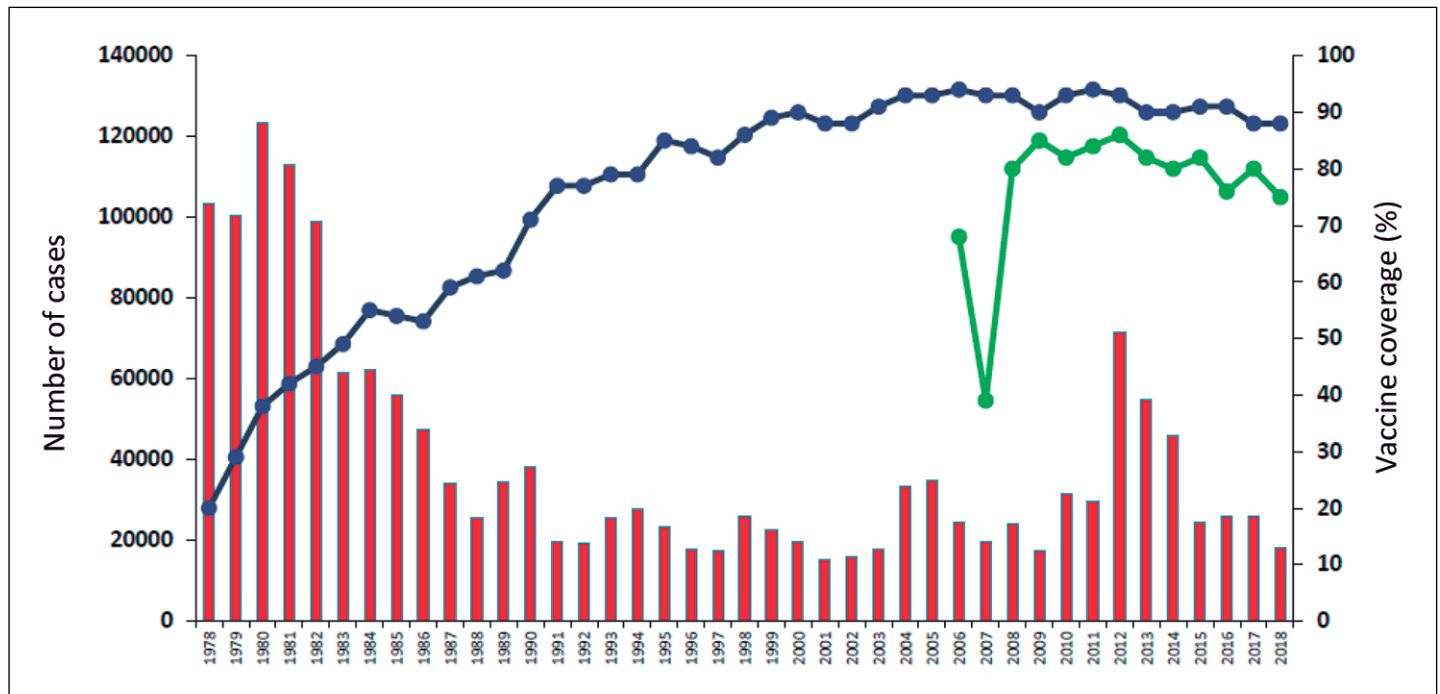


Figura 3. Historic series of pertussis cases (■) and vaccination coverage with DPT3 (●) and DPT4 (●) in the Americas, 1978-2018. Source: 2006-2018 data from the Joint Report Form by PAHO/WHO and UNICEF, 2019.

Tabla 3. Recommendations of the SLIPE and ALAPE Expert Group for pertussis vaccination

- Prevention of pertussis is a priority for the infant due to the risk of complications and death
- Vaccination of pregnant women is also a priority, safe and cost-effective in preventing pertussis in infants under 3 months of age.
- Every child should be vaccinated with the first dose between 6 and 8 weeks of chronological age, regardless of gestational age or birth weight
- Guarantee a minimum coverage of 90% for the primary series, increasing coverage for pregnant women and for reinforcements in the second year and pre-school
- Update the vaccination of the infant who does not have the vaccination up to date; the accelerated schedule is recommended with a minimum interval of one month between the doses of the primary series
- Use, preferably, aP vaccines in combination with other vaccines, to reduce the number of punctures and improve acceptance by parents and facilitate the logistics of administration of multiple vaccines
- Update vaccination schedules, including reinforcements, preferably before the restart of classes
- Improve surveillance systems; Ideally, all the countries in the region have a unified case definition for pertussis that includes the clinic, the laboratory, and the epidemiological link, to facilitate surveillance and comparison of data between countries
- Facilitate access to updated epidemiological information by health professionals
- Take advantage of all opportunities to vaccinate; it does not matter to have the best vaccine, if it is not administered on time

ALAPE: Asociación Latinoamericana de Pediatría; SLIPE: Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica.

vaccination to achieve higher and more homogeneous coverage.

- Finally, we must seek all opportunities to vaccinate: no matter what vaccine we have, it is more important to administer it in a timely manner.

Acknowledgements. The authors wish to acknowledge the collaboration of Humberto López Castillo, MD, PhD, CPH, CMI in the preparation and revision of the manuscript, including the tables, figures, translation and subsequent revisions.

References

- Cherry J D. 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. doi: 10.1093/jpids/piz005.
- Gabutti G, Rota M C. Pertussis: A review of disease epidemiology worldwide and in Italy. *Int J Environ Res Public Health.* 2012; 9 (12): 4626-38. doi: 10.3390/ijerph9124626.
- Folaranmi T, Pinell-McNamara V, Griffith M, Hao Y, Coronado F, Briere E C. Systematic review and meta-analysis of pertussis epidemiology in Latin America and the Caribbean: 1980-2015. *Rev Panam Salud Publica.* 2017; 41: e102. doi: 10.26633/RPSP.2017.102.
- Gentile A, Bricks L, Avila-Aguero M L, Avila Kfourri R, Torres Torretti J P, Ulloa-Gutierrez R. Pertussis in Latin America and the Hispanic Caribbean: a systematic review. *Expert Rev Vaccines.* 2019; 18 (8): 829-45. doi: 10.1080/14760584.2019.1643241
- Hozbor D, Ulloa-Gutierrez R, Marino C, Wirsing von Konig C H, Tan T, Forsyth K. Pertussis in Latin America: recent epidemiological data presented at the 2017 Global Pertussis Initiative meeting. *Vaccine.* 2019; 37 (36): 5414-21. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.07.007.
- Torres Martínez C, Aguilar Velasco M, Álvarez Moreno C, Arbo Sosa A, Ávila Agüero M L, Bonvehí P E, et al. Documento Latinoamericano sobre Vacunación y Servicios de Inmunización durante la Pandemia COVID-19. 2020. <https://slpe.org/web/wp-content/uploads/2020/06/COVID-19.pdf>.
- Falleiros Arlant L H, de Colsa A, Flores D, Brea J, Avila Agüero M L, Hozbor D F. Pertussis in Latin America: epidemiology and control strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014; 12 (10): 1265-75. doi: 10.1586/14787210.2014.948846.
- Edwards K M, Decker M D. Pertussis vaccines. In: Plotkin S A, Orenstein W A, Offit P A, eds. *Plotkin's Vaccines.* 7 ed. Elsevier; 2018: Cap. 44. pages 711-61.
- WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015-Recommendations. *Vaccine.* 2016; 34 (12): 1423-5. doi:10.1016/j.vaccine.2015.10.136.
- WHO. Pertussis. Consultado el 05 de octubre de 2020 en https://www.who.int/health-topics/pertussis#tab=tab_1.
- Vaccine-preventable diseases: Whooping cough (pertussis). Consultado el 05 de octubre de 2020 en <https://vaccineinformation.org/whooping-cough/>.
- Leber A L. Pertussis: relevant species and diagnostic update. *Clin Lab Med.* 2014; 34 (2): 237-55. doi: 10.1016/j.cll.2014.02.003.
- Aquino-Andrade A, Martínez-Leyva G, Merida-Vieyra J, Saltigeral P, Lara A, Domínguez W, et al. Real-time polymerase chain reaction-based detection of *Bordetella pertussis* in Mexican infants and their contacts: a 3-tear multicenter study. *J Pediatr.* 2017; 188: 217-23 e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.032.
- Ministerio de Salud (Argentina). Coqueluche: recomendaciones y definiciones. Consultado el 05 de octubre de 2020 en http://www.msar.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000473cnt-2013-10_coqueluche-recomendaciones-definiciones.pdf.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Expert Consultation on Pertussis: Meeting Report. Barcelona, Spain: November 20, 2012. Consultado el 05 de octubre de 2020 en <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/pertussis-meeting-2012.pdf>.
- Craig R, Kunkel E, Crowcroft N S, Fitzpatrick M C, de Melker H, Althouse B M, et al. Asymptomatic infection and transmission of pertussis in households: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2020; 70 (1): 152-61. doi:10.1093/cid/ciz531.
- Gangarosa E J, Galazka A M, Wolfe C R, Phillips L M, Miller E, Chen R T, et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet.* 1998; 351 (9099): 356-61. doi: 10.1016/s0140-6736(97)04334-1.
- Pertussis surveillance in Sweden, twenty-one-year report. *Folkshälsomyndigheten*; 2019. Consultado el 05 de octubre de 2020 en <http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/p/pertussis-surveillance-in-sweden-twentyone-year-report/>.
- Klein N P, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med.* 2012; 367 (11): 1012-9. doi:10.1056/NEJMoa1200850.
- Zarei S, Jeddi-Tehrani M, Mehdi Akhondi M, Zeraati H, Ferydonfar A A, Nasernia J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of two diphtheria-tetanus-whole cell pertussis vaccines in Iranian pre-school children, a randomized controlled trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2013; 9 (6): 1316-22. doi:10.4161/hv.24093.
- Desauziers E, Hessel L, Decker M D, Caro J J, Liese J G. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine.* 2004; 22 (21-22): 2681-4; author reply 2685. doi:10.1016/j.vaccine.2004.03.004.
- Plotkin S A, Cadoz M. The acellular pertussis vaccine trials: an interpretation. *Pediatr Infect Dis J.* 1997; 16 (5): 508-17; discussion 517-9. doi:10.1097/00006454-199705000-00011.
- Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: providing clinical evidence of effectiveness for human drug and biological products. U S Dept of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; 1998. Consultado el 05 de octubre de 2020 en <http://purl.access.gpo.gov/GPO/LPS119052>.
- Decker M D, Edwards K M, Steinhoff M C, Rennels M B, Pichichero M E, Englund J A, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics.* 1995; 96 (3 Pt 2): 557-66. PMID: 7659476.
- Zhang L, Prietsch S O, Axelsson I, Halperin S A. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (9): CD001478. doi: 10.1002/14651858.CD001478.pub6.
- Le Saux N, Barrowman N J, Moore D L, Whiting S, Scheifele D, Halperin S and; for Members of the Canadian Paediatric Society/Health Canada Immunization Monitoring Program-Active (IMPACT). Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report from IMPACT. *Pediatrics.* 2003; 112 (5): e348. doi:10.1542/peds.112.5.e348.
- Hawkes S, Manuel D G, Deeks S L, Kwong J C, Crowcroft N S, Wilson K. Underestimating the safety benefits of a new vaccine: the impact of acellular pertussis vaccine versus whole-cell pertussis vaccine on health services utilization. *Am J Epidemiol.* 2012; 176 (11): 1035-42. doi: 10.1093/aje/kws167.

- 28.- Chit A, Zivariipiran H, Shin T, Lee J K H, Tomovici A, Macina D, et al. Acellular pertussis vaccines effectiveness over time: a systematic review, meta-analysis and modeling study. PLoS One. 2018; 13 (6): e0197970. doi: 10.1371/journal.pone.0197970.
- 29.- Zerbo O, Bartlett J, Goddard K, Fireman B, Lewis E, Klein N P. Acellular pertussis vaccine effectiveness over time. Pediatrics. 2019; 144 (1): e20183466. doi:10.1542/peds.2018-3466.
- 30.- Korkmaz H A, Aydin A, Unal B. Comparison of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines and whole-cell pertussis-tetanus-diphtheria vaccines in infancy. Paediatr Int Child Health. 2014; 34 (3): 198-202. doi: 10.1179/2046905513Y.0000000110.
- 31.- Patterson J, Kagina B M, Gold M, Hussey G D, Muloiwa R. Comparison of adverse events following immunisation with acellular and whole-cell pertussis vaccines: a systematic review. Vaccine. 2018; 36 (40): 6007-16. doi:10.1016/j.vaccine.2018.08.022.
- 32.- WHO. Reducing pain at the time of vaccination: WHO position paper, September 2015-Recommendations. Vaccine. 2016; 34 (32): 3629-30. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.005.
- 33.- Ministerio de Salud (Argentina). Coberturas de vacunación por jurisdicción 2009-2019. Consultado el 05 de octubre de 2020 en <http://bancos.salud.gob.ar/recurso/coberturas-de-vacunacion-por-jurisdiccion-2009-2019>.
- 34.- Gentile A, Juarez M D V, Lucion M F, Martínez A C, 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. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.091.
- 35.- Romanin V, Acosta A M, Juarez M D V, Biere E, Sanchez S M, Lopez Cordova B, et al. Maternal vaccination in Argentina: tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine effectiveness during pregnancy in preventing pertussis in infants < 2 months of age. Clin Infect Dis. 2020; 70 (3): 380-7. doi:10.1093/cid/ciz217.
- 36.- Ministério da Saúde do Brasil. Diário Oficial da União. 17 de julio de 2019.
- 37.- WHO. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2020 global summary (Brazil). Consultado el 5 de octubre de 2020 en https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=BRA&commit=OK.
- 38.- Olivera I, Grau C, Dibarboure H, Torres J P, Mieres G, Lazarov L, et al. Valuing the cost of improving Chilean primary vaccination: a cost minimization analysis of a hexavalent vaccine. BMC Health Serv Res. 2020; 20 (1): 295. doi: 10.1186/s12913-020-05115-7.
- 39.- O'Ryan M, Calvo A E, Espinoza M, Vega N, Lagomarcino A J, López Castillo H, et al. Parent reported outcomes to measure satisfaction, acceptability, and daily life impact after vaccination with whole-cell and acellular pertussis vaccine in Chile. Vaccine. 2020; 38 (43): 6704-13. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.08.046.
- 40.- Villena R, Vidal P, Carrillo F, Salinas M. Vacunacion con pertussis en el embarazo: Una estrategia segura y efectiva para proteger al lactante menor. Rev Chil Pediatr. 2017; 88 (3): 318-23. doi: 10.4067/S0370-41062017000300002.
- 41.- Fernandes E G, Sato A P S, Vaz-de-Lima L R A, Rodrigues M, Leite D, de Brito C A, et al. The effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in Brazil: A case-control study. Vaccine. 2019; 37 (36): 5481-4. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.03.049.