Latin American PERTUSSIS WORKSHOP SABIN VACCINE INSTITUTE

SABIN VACCINE INSTITUTE

Taller latinoamericano de tos ferina 2019

Resumen de procedimientos

Buenos Aires, Argentina | 20-21 de febrero de 2019

Agradecimientos

Agradecemos a las siguientes personas por sus contribuciones a este informe:

Redactora: Alison Mack
Diseño: Renée Saunders

© 2019 Sabin Vaccine Institute. Todos los derechos reservados. El material en este documento puede ser utilizado libremente sin fines comerciales o para fines educativos, siempre y cuando el material esté acompañado por un reconocimiento.

Sabin Vaccine Institute es un destacado defensor de la expansión global al acceso y a la incorporación de las vacunas, del avance en la investigación y en el desarrollo de las vacunas y de la amplificación de la innovación y el conocimiento de las vacunas. Al desbloquear el potencial de las vacunas a través de las alianzas, Sabin ha construido un sólido ecosistema de financiadores, innovadores, implementadores, especialistas, actores políticos y agentes públicos, con el fin de fomentar su visión de un futuro libre de enfermedades prevenibles. Como organización sin fines de lucro con más de dos décadas de experiencia, Sabin tiene un compromiso con la búsqueda de soluciones duraderas y con la extensión de los beneficios de las vacunas para todas las personas, independientemente de quiénes sean o el lugar donde vivan. En Sabin, creemos en el poder de las vacunas para cambiar el mundo. Para obtener más información, visite **www.sabin.org** y síganos en Twitter, @SabinVaccine.

Cita recomendada:

Sabin Vaccine Institute. Taller de tos ferina en América Latina: Resumen de procedimientos. Washington, D.C.; 2019.

Índice

Agradecimientos **2**

Introducción **5**

Descripción general **6**

Tos ferina en América Latina **8**

Problemas persistentes 8

Estrategias actuales y próximos pasos 11

El efecto del LAPP **13**

Mejorar e integrar la vigilancia epidemiológica y de laboratorio 13

Argentina *14*

Brasil *15*

Chile *16*

Colombia *16*

México *17*

Perú *18*

Comunicación y tutoría sobre la investigación **19**

Vacunación materna para proteger a los lactantes **21**

Pasos a seguir recomendados **22**

Integración continua y ampliada de los sistemas de vigilancia 22

Descentralización de los centros de diagnóstico 23

Evaluación de las estrategias de vacunación 23

Ampliación de la cobertura de la vacuna 23

En busca de la sostenibilidad 24

Desarrollo de definiciones de caso estandarizadas 25

Fuentes **26**

Bibliografía del LAPP **28**

Anexo A
Programa: Taller latinoamericano de tos ferina **29**

Anexo B
Participantes: Taller latinoamericano de tos ferina **31**

Latin American
PERTUSSIS
WORKSHOP
SABIN
VACCINE INSTITUTE
Latin American
PERTUSSIS
WORKSHOP
SABIN

Introducción

Desde el 20 al 21 de febrero de 2019, más de 70 líderes, expertos técnicos y partes interesadas clave en la tos ferina provenientes de 16 países se reunieron en Buenos Aires, Argentina, para participar en el Taller latinoamericano de tos ferina con el fin de compartir hallazgos recientes y reflexionar sobre sus experiencias en la finalización del Programa Latinoamericano de Tos Ferina (LAPP) que tuvo una década de duración.

El LAPP se estableció en 2009 como una colaboración entre Sabin Vaccine Institute (Sabin), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y los ministerios de salud (MDS) de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Panamá con el fin de extender el conocimiento de la epidemiología de la tos ferina en América Latina a fin de guiar las estrategias de prevención y control de la tos ferina.[1] Participaron en el taller representantes de las tres organizaciones asociadas en el LAPP, de los MDS de los seis países que integran el LAPP y de varios otros países de América Latina y el Caribe.

Mediante presentaciones, mesas de debates y diálogos de preguntas y respuestas, los participantes reflexionaron sobre el estado de la epidemiología, la prevención y el control de la tos ferina desde perspectivas locales, nacionales y globales. Compartieron lecciones aprendidas a través de la participación en el LAPP y analizaron el impacto del proyecto en la vacunación contra la tos ferina y en las estrategias de control de la enfermedad a través del énfasis en la capacitación, la formación y la investigación. Las presentaciones de los hallazgos de investigaciones sobre las estrategias de vacunación maternas, además de los estudios a nivel molecular del patógeno *Bordetella pertussis* y sus especies relacionadas, proporcionaron el contexto para la toma de decisiones y las indagaciones permanentes. El taller concluyó con un debate amplio y abierto sobre el futuro de las estrategias de vacunación y de la investigación de la tos ferina en América Latina.

Descripción general

La tos ferina, también conocida como tos convulsa, es una de las enfermedades prevenibles por vacunación peor controladas en el mundo.[2] A pesar de la amplia disponibilidad y aceptación de las vacunas contra la tos ferina, la enfermedad sigue siendo una causa significativa de mortalidad infantil. Se estima que 24 millones de personas en todo el mundo contraen la infección de la tos ferina por año y que 160 000 niños menores de 5 años mueren a causa de estas infecciones.[3] La enfermedad y la muerte debido a la tos ferina se producen con mayor frecuencia en los lactantes, en particular en aquellos menores de 6 meses de edad. Existen pocas estimaciones sólidas acerca de la incidencia de la tos ferina y de las muertes por esta enfermedad debido a la falta de datos de vigilancia fidedignos y de capacidad de diagnóstico.[4]

Desde 2002, muchos países de América Latina informaron un aumento en la cantidad de casos de tos ferina.[2] Sin embargo, los efectos de la tos ferina en América Latina son inciertos debido a la poca cantidad de datos publicados sobre las muertes y hospitalizaciones por tos ferina, a las diferencias específicas de cada país en las definiciones de casos y a la variabilidad en las prácticas de las pruebas de diagnóstico.[5] [6] El aumento reciente de casos de tos ferina informados, en un contexto de informes de incidencia variados entre los países de América Latina, destaca la necesidad de reforzar la capacidad epidemiológica y de diagnóstico en toda la región.[2]

Al reconocerse la necesidad de contar con mejor información epidemiológica para guiar las políticas de vacunación contra la tos ferina y las recomendaciones de vigilancia,[7] en el año 2009, se estableció el LAPP a fin de fortalecer tanto la capacidad de diagnóstico de laboratorio como la vigilancia epidemiológica en algunos países de América Latina.[2] Sabin proporcionó el financiamiento y la administración del proyecto en general, además de apoyo logístico y comentarios para las actividades del LAPP; los CDC proporcionaron apoyo técnico de diagnóstico epidemiológico y de laboratorio en los países participantes; y la OPS proporcionó conocimientos sobre vacunaciones y coordinación con los MDS. En cada país, el personal de salud pública a nivel nacional, incluido el personal del departamento de vigilancia de la tos ferina y del laboratorio nacional de referencia (NRL), participó en las actividades del LAPP.

Específicamente, el LAPP buscó ampliar la capacidad de los laboratorios para la identificación de la *B. pertussis* a fin de fortalecer la vigilancia de la tos ferina basada en el laboratorio, y de estandarizar y mejorar la información de casos de tos ferina dentro de cada país.[2] Las evaluaciones iniciales del sistema de vigilancia de la tos ferina y de la capacidad de los laboratorios dentro de cada país pusieron de manifiesto la necesidad de una capacitación epidemiológica, y de orientación y asistencia técnica en el lugar y específicas para el país, además de la participación en un programa de control de calidad y aseguramiento de calidad (QC/QA) de los laboratorios. A lo largo de estas actividades, se puso énfasis en la asesoría y la comunicación constante con el personal de laboratorio y de vigilancia de los países.

Modelo del proyecto latinoamericano de tos ferina

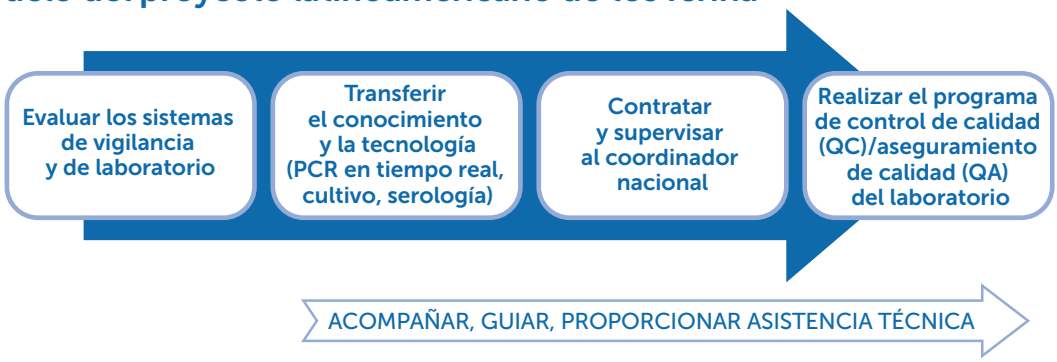


Figura 1: Modelo del Proyecto Latinoamericano de Tos Ferina para fortalecer la vigilancia de la tos ferina actualmente en uso en seis países de América Latina.[2]

Fuente: Pinell-Mcnamara VA, Acosta AM, Pedreira MC, Carvalho AF, Pawloski L, Tondella ML, et al. Expanding pertussis epidemiology in 6 Latin America countries through the Latin American Pertussis Project. Emerg Infect Dis. 2017 Dec; 23(Suppl 1):S94–S100.

El criterio para la inclusión de los países en el LAPP se basó en la carga de morbimortalidad de la tos ferina, en el potencial para integrar y mantener nuevas capacidades de laboratorio, y en las solicitudes a la OPS y a los CDC a nivel nacional para recibir apoyo técnico.[2] El LAPP comenzó en 2009 con Argentina, México y Panamá, y se amplió para incluir a Chile y Colombia en 2013, y a Brasil en 2015.

En este taller de fin del proyecto, los representantes de los países que participaron en el LAPP describieron los resultados de vigilancia, y las iniciativas de prevención y control de la tos ferina actuales dentro de sus fronteras. Reflexionaron sobre el impacto del proyecto en las prácticas de vigilancia epidemiológica y de laboratorio de la tos ferina en sus países y en las formas en las que la evidencia de vigilancia influyó en las decisiones nacionales sobre estrategias de vacunación y control. Junto con los asesores del LAPP de la OPS y de los CDC, los representantes de los países que participaron en el LAPP compartieron conocimientos y lecciones aprendidas a partir de la iniciativa. Los participantes del taller también manifestaron su deseo de identificar desafíos para abordar, políticas para tener en cuenta y temas de investigación para llevar a cabo que permitirían profundizar los objetivos del LAPP y ampliar su impacto más allá de los seis países asociados.

Ciertos temas que se propagaron en las presentaciones y debates del taller proporcionan un marco interpretativo para los siguientes procedimientos. Los participantes pusieron énfasis en la necesidad de concienciar acerca de la tos ferina y en la importancia de la vigilancia para demostrar la carga de morbimortalidad de la tos ferina. Afirmaron que la vigilancia eficaz, que incorpora la evidencia epidemiológica y de laboratorio, pone de manifiesto las estrategias de vacunación que mejoran la cobertura, y reducen la enfermedad y la muerte. Tal como lo demuestra la experiencia con el LAPP, llegaron a la conclusión de que el desarrollo y el mantenimiento de programas sólidos de vigilancia de la tos ferina requieren una capacitación permanente del personal dentro del país, reforzada por el intercambio de información a escalas regionales y globales, y entre las iniciativas dirigidas a otras enfermedades prevenibles por vacunación.

Tos ferina en América Latina

Problemas persistentes

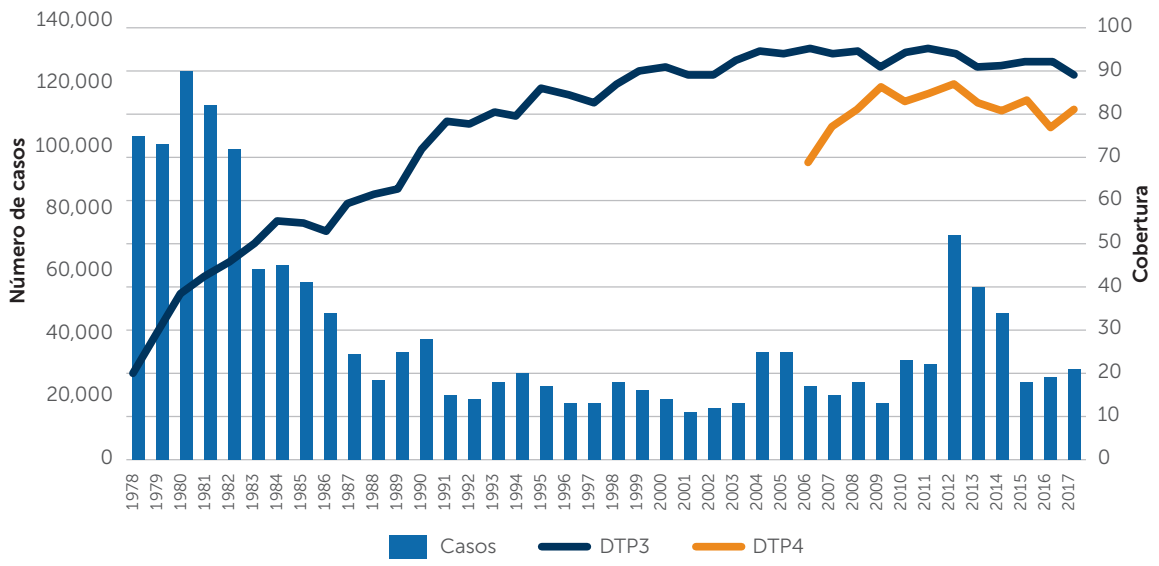


Figura 2. Diapositiva gentileza de la OPS.

La tos ferina, una enfermedad endémica que surge en brotes esporádicos a nivel mundial, presenta problemas persistentes a pesar de la amplia disponibilidad de la vacuna y una cobertura de vacunación global estimada del 85 %.[8 9] La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una serie primaria de 3 dosis de la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP) que debe comenzar tan pronto como a las 6 semanas de edad y finalizar a los 6 meses de edad, con al menos 4 semanas entre las dosis, y una dosis de refuerzo para los niños de 1 a 6 años.[10] Este cronograma, como mínimo, se sigue en los seis países que participaron en el LAPP, pero en cada país de forma individual, el momento de la administración de las dosis de refuerzo varía ampliamente. Se utilizan dos formas de la vacuna: la vacuna entera (wP) (DTP) es relativamente económica y confiere una inmunidad más prolongada, pero se asocia con eventos adversos que aumentan con la edad y limitan la cantidad de inyecciones recomendada; la vacuna acelular (aP) (DTPa) contiene la toxina *B. pertussis* purificada e inactivada, ya sea sola o en combinación con otros componentes antigénicos, tales como la pertactina.[10 11] Además, la vacunación de mujeres embarazadas con Tdap[11], que se considera una estrategia complementaria asequible para prevenir la mortalidad infantil asociada a la tos ferina[12], fue adoptada en todos los países que participaron en el LAPP. Sin embargo, ni la OMS ni la OPS actualmente recomiendan la vacunación de rutina de mujeres embarazadas contra la tos ferina, excepto en áreas afectadas por brotes epidémicos.

Se considera que la tos ferina es mucho más contagiosa que la poliomielitis, la viruela, la rubeola, las paperas o la difteria.[9] *La B. pertussis* se disemina de manera eficiente a través de gotitas en el aire y con frecuencia provoca una enfermedad grave en los lactantes, en especial en aquellos demasiado pequeños como para haber recibido la primera dosis de la vacuna. La protección que proporciona la vacunación contra la tos ferina se produce dentro de un período limitado. La inmunidad se establece después de tres inyecciones, habitualmente administradas a los 2, 4 y 6 meses, después de las cuales disminuye gradualmente; por lo tanto, en la infancia y, en algunos casos, durante la adolescencia, se administran dosis de refuerzo, incluso en los seis países que participaron en el LAPP. La disminución de la inmunidad a ambas vacunas aP y wP desafía el control de la tos ferina, incluso cuando las tasas de cobertura de vacunación de niños menores de 1 año e infantil son altas.[13] La creciente evidencia que indica que las vacunas wP, habitualmente administradas solo a lactantes, ofrecen una protección más prolongada contra la tos ferina que las vacunas aP [13 14 15 16] y que los adolescentes que recibieron vacunas wP en la infancia tuvieron mejor protección durante un brote de tos ferina que aquellos que recibieron solamente vacunas aP.[17]

Las estrategias de vacunación actuales buscan reducir la transmisión de la tos ferina de adolescentes y adultos a recién nacidos y lactantes vulnerables.[9 18] Sin embargo, en contextos donde las vacunas aP se usan exclusivamente, estudios recientes sugieren que es probable que los niños sean una fuente de la infección neonatal.[16 19 20 21 22] Por lo tanto, el momento óptimo de la administración de la dosis de refuerzo para proteger a los lactantes de la tos ferina puede variar de acuerdo con el contexto y esta es aún un área importante de investigación, que debe ir acompañada de todos los esfuerzos posibles para mejorar la potencia de las vacunas contra la tos ferina.[13 14]

El reconocimiento de la enfermedad de la tos ferina es un desafío, dado que los síntomas generalmente varían con la edad.[9] Entre los lactantes y niños, los síntomas de tos ferina oscilan de dificultad respiratoria que afecta las vías superiores de leve a grave, tos persistente y progresiva que puede durar meses. El síntoma clásico de la tos ferina — originalmente llamada "tos convulsa"— es una tos violenta y rápida, durante el cual la expulsión rápida de aire de los pulmones obliga la inhalación posterior, que produce un sonoro "chillido". En los lactantes y niños pequeños, la tos ferina progresa a través de tres diferentes etapas sintomáticas consecutivas, algunas de los cuales se parecen a las de infecciones virales frecuentes. Los adolescentes y adultos, en general, tienen una presentación más leve y, en ocasiones, no detectable, de los síntomas presentes en lactantes y niños.

La precisión del diagnóstico de laboratorio de la tos ferina depende del momento en que se haga y de la calidad de la recolección de la muestra.[2 23] Como se muestra en la Figura 3, no hay un único ensayo de diagnóstico de la tos ferina que permita detectar la infección de manera óptima en todas las etapas de la enfermedad. En América Latina, no se usan muchos estudios de diagnóstico para la tos ferina, o no están disponibles,[2] pero se capacitó al personal en los seis países del LAPP en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), cultivo y serología, según lo expresó Verónica Pinell-McNamara, de los CDC. La mayoría de los países del LAPP ahora están implementando la PCR; algunos emplean el cultivo y unos pocos tienen capacidad de serología, según lo informó Pinell-McNamara.

Tiempos óptimos para las pruebas de diagnóstico de la tos ferina, en semanas

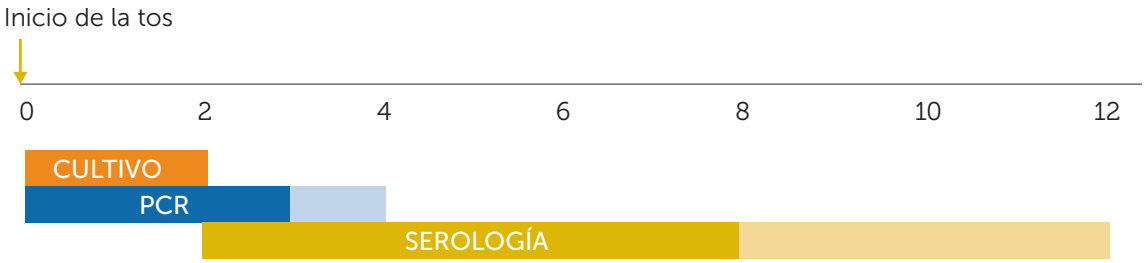


Figura 3: Tiempos óptimos para las pruebas de diagnóstico de la tosferina, en semanas. Los colores más oscuros indican el intervalo de tiempo óptimo; los colores más claros indican que las pruebas pueden proporcionar resultados precisos durante estos períodos.[24]

Fuente: CDC. Optimal timing for diagnostic testing for pertussis (weeks) [Internet]. Available from: https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-confirmation.html

La incongruencia en los diagnósticos, así como la variación etaria en los signos clínicos y síntomas de la enfermedad, complican la definición de caso para la tos ferina, como se observó en una revisión sistemática reciente de epidemiología sobre tos ferina en América Latina y el Caribe.[23] Algunos participantes del taller bregaron por el desarrollo de una definición de caso para la tos ferina que sea específica para la edad y estandarizada.

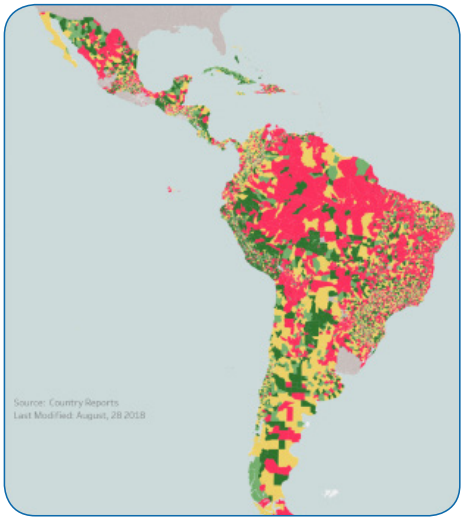
Las tasas de incidencia y mortalidad informadas para la tos ferina varían ampliamente entre los países de América Latina. Esta situación se debió, al menos en parte, a la falta de una elevada cobertura de vacunación homogénea, y a las diferencias en el manejo de los casos, la infraestructura de vigilancia y la identificación del caso por parte de los proveedores de atención médica.[5 23] Como resultado de los desafíos mencionados, la tos ferina plantea retos en cuanto a vigilancia (p. ej., falta de conciencia acerca de la enfermedad, particularmente entre adolescentes y adultos; falta de una definición de caso regional estandarizada; y capacidad de laboratorio limitada), el informe en América Latina tiende a centrarse en casos entre los lactantes o niños pequeños hospitalizados, que a menudo se confirman únicamente por los criterios clínicos. Estos factores pueden conducir a una infravaloración o la sobrevaloración de la prevalencia de la enfermedad.

Probablemente, la tos ferina en adolescentes y adultos esté informada de forma insuficiente, debido a que los adultos y adolescentes buscan atención médica con menos frecuencia para sus síntomas presumiblemente más leves, y debido a que los síntomas con frecuencia no se asocian a la tos ferina. La adopción de una definición del caso común, específica para la edad, para la tos ferina, podría proporcionar mejores cálculos de la carga de morbimortalidad en adolescentes y adultos, lo que, a su vez, respaldaría la creación de estrategias de vacunación dependientes de la edad más eficaces.

Estrategias actuales y próximos pasos

En su descripción general del control y la epidemiología de la tos ferina en América Latina, Ana Elena Chévez, de la OPS, mencionó que la cobertura de tres dosis de DTP (DTP3) en todo el continente americano aumentó de alrededor del 20 % en 1978 al 90 % en 2000, y la mayoría recibió cuatro dosis (DTP4) después de 2006 y con un 80 % de cobertura de DTP4 en 2017.[25] Sin embargo, como se muestra en la Figura 4, la cobertura de DTP3 es irregular en toda América Latina y el Caribe, ya que muchas áreas que se encuentran bien por debajo del 80 % objetivo y otras áreas, como el sur de México, no lo informan.

Cobertura con DTP3. LAC. 2017



< 80%
80%–94%
95%–100%
≥ 100%
sin datos

Figura 4: Cortesía de la OPS.

Fuente: EPI Tables, PAHO-WHO/UNICEF Joint Reporting Forms and country reports.

Si bien la cantidad de casos de tos ferina y la tasa de incidencia de la enfermedad han disminuido en general en todo el continente americano desde 1978, este período estuvo marcado por los brotes periódicos, más recientemente, entre 2012 y 2014, informó Chévez. Durante estos años, los casos de tos ferina en niños y adolescentes, así como en lactantes, aumentaron notablemente.[25] Las recomendaciones recientes por parte del grupo consultor técnico de la OPS sobre las enfermedades prevenibles mediante la vacunación, que se resumen en el Cuadro 1, coinciden con la meta del LAPP de fortalecer la vigilancia epidemiológica, a fin de guiar y mejorar la respuesta de un brote.

CUADRO 1: RECOMENDACIONES Y CONSIDERACIONES DEL GRUPO DE ASESORÍA TÉCNICA DE LA OPS SOBRE LAS ENFERMEDADES PREVENIBLES POR VACUNACIÓN, 2009-2018

1. Los países que utilizan vacunas wP deberían seguir esa estrategia.
2. Se deben unificar los cronogramas de vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina.
3. Se debe monitorear la cobertura de vacunación DTP3 y DTP4.
4. El sistema de vigilancia de tos ferina se debe fortalecer para mejorar el monitoreo epidemiológico y la exactitud de los datos sobre la incidencia, la letalidad, la distribución por grupo etario, la proporción de casos confirmados y la eficacia de la vacuna.
5. Se deben investigar en profundidad los brotes para mejorar la comprensión de la epidemiología actual de la enfermedad en América Latina y el Caribe. En las áreas afectadas por brotes, se debe hacer lo posible para vacunar a las mujeres embarazadas, así como a los niños a partir de las 6 semanas de edad.*

*Chévez AE. Overview of pertussis in Latin America. Buenos Aires, Argentina; 2019.

Determinados países de América Latina, incluidos Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Panamá, han introducido Tdap para las mujeres embarazadas,[23] aunque la OPS y la OMS aún no han recomendado la vacunación de rutina contra la tos ferina materna, excepto durante los brotes. Chévez mencionó que las estimaciones de cobertura materna son inadecuadas para América Latina. Para comprender mejor el impacto de las estrategias de vacunación actuales en América Latina y el Caribe y mejorar la coordinación, la OPS convocó a un grupo de especialistas de la Unidad de inmunización de la OPS/OMS, a la Emory University School of Public Health y del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina. Estas iniciativas produjeron la *Guía en campo de vacunación neonatal y materna para América Latina y el Caribe.*[26]

Los estándares de vigilancia mundial emitidos por la OMS para la tos ferina están estructurados de acuerdo con tres objetivos diferentes: definir la carga de morbimortalidad, respaldar la política de vacunación y responder ante los brotes.[27] Actualmente, se está actualizando una guía en campo específica para la vigilancia de la tos ferina en América Latina y el Caribe como iniciativa conjunta conducida por la OPS, según lo descrito por Chévez; el Grupo de asesoramiento técnico sobre enfermedades prevenibles mediante la vacunación de la OPS la publicará después de la revisión en julio de 2019. Según lo informado por Chévez, en 2020 el objetivo es comenzar la capacitación y la implementación de los sistemas de información en el país para combinar los datos y documentar los brotes según se especifica en la guía en campo.

El efecto del LAPP

Mejorar e integrar la vigilancia epidemiológica y de laboratorio

Los seis países seleccionados para la inclusión en el LAPP tenían en común una carga de morbimortalidad de la tos ferina significativa, así como el potencial de integrar y sostener nuevas capacidades de laboratorio que podrían, finalmente, mejorar el control de la enfermedad y las estrategias de vacunación.[2] Al mismo tiempo, cada país se enfrenta a desafíos únicos al intentar mejorar la vigilancia de laboratorio y epidemiológica. En consecuencia, cada país recibió una evaluación inicial de su sistema de vigilancia de la tos ferina y la capacidad de laboratorio pertinente por parte de un equipo técnico compuesto por personal de epidemiología y de laboratorio de los CDC y asesores de la OPS, cuyos hallazgos fueron fuente de información para las iniciativas posteriores de capacitación epidemiológica y de laboratorio, orientación y asistencia técnica para mejorar la vigilancia, implementadas en el lugar.

Cada país del LAPP también participó en un programa de laboratorio de control de calidad y aseguramiento de calidad (QC/QA) en cooperación con los CDC.[2] Todos los países recibieron la capacitación de laboratorio en cultivo y la PCR en tiempo real (RT-PCR) multipropósito; cinco recibieron capacitación en ensayos serológicos. El LAPP respalda con reactivos y materiales de capacitación y, en algunos casos, instrumentos de RT-PCR y reactivos para las pruebas en curso. La capacitación se reforzó y se extendió a través de la comunicación continua, incluidas teleconferencias trimestralmente sobre una gama de temas y visitas de seguimiento por parte de los equipos técnicos. Coordinadores de vigilancia nacional, que fueron coadministrados por el LAPP y los Ministerios de Salud de Argentina, Panamá y Brasil, recibieron capacitación y apoyo técnico complementarios. Los asesores del LAPP también trabajaron con el personal del MDS de nivel nacional para mejorar los procedimientos de informe de caso, y monitorear y analizar los datos de vigilancia para la tos ferina.

En el taller, los representantes de cada país del LAPP presentaron breves actualizaciones sobre los hallazgos epidemiológicos y analizaron el efecto de las recomendaciones de vigilancia basadas en la información del LAPP sobre estrategias de control y vacunación contra la tos ferina. Los puntos clave de estas presentaciones, que se resumen a continuación, revelan problemas específicos del país abordados por la creación de capacidad, la capacitación y la investigación que ofrece el LAPP. En esta sección, también se resume una presentación del taller sobre los avances en el diagnóstico en Perú, que, aunque no es un país incluido en el LAPP, participó en intercambios de información patrocinados por el LAPP, incluida la participación en este taller.

Argentina

Cuando un brote de tos ferina afectó al país en 2011-2012, fue necesario tomar decisiones rápidas a fin de abordar la alta mortalidad en lactantes[28], observó María del Valle Juárez, del MDS de Argentina. Valle Juárez describió cómo la asistencia de vigilancia proporcionada a través del LAPP, en la forma de dotación de personal y capacitación basada en talleres, sirvió como fuente de información para el desarrollo de estrategias tendientes a proteger a esta población vulnerable, incluida la vacunación materna contra Tdap a partir de las 20 semanas de embarazo.[29] En 2012, Argentina se convirtió en el primer país en América Latina en adoptar esta medida. Análisis posteriores de los datos de vigilancia nacional[30] y un estudio que comparó las tasas de hospitalización y mortalidad entre los casos confirmados[31] proporcionaron evidencia de que esta estrategia redujo la enfermedad y la muerte en lactantes menores de 1 año.

El LAPP también contribuyó con las iniciativas de Argentina para adoptar métodos de diagnóstico molecular para la tos ferina usando reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) en sus dos laboratorios nacionales de referencia (NRL), declaró Claudia Lara, de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud-Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (ANLIS-INEI) "Dr. Carlos G. Malbrán". Los NRL incorporaron un protocolo de diagnóstico por PCR y una plataforma de sistema abierto desarrollados por los CDC, que también proporciona reactivos e imprimadores para la extracción de ADN. La información de los talleres de capacitación apoyados por el LAPP sobre los métodos de diagnóstico, finalmente, llegaron a cientos de clínicas y laboratorios de todo el país, los cuales están conectados a través del sistema de vigilancia nacional de Argentina.[28] La integración resultante de la vigilancia de laboratorio y epidemiológica para la tos ferina aumentó la sensibilidad y la precisión del sistema.

Brasil

Al igual que en Argentina, la epidemia de la tos ferina de principios de 2011 impulsó iniciativas en Brasil para reducir la enfermedad y la muerte entre los lactantes. Antes de ingresar al LAPP en 2015, Brasil había introducido la vacuna contra Tdap para las embarazadas en 2014, había revisado la definición de caso para la tos ferina y había introducido nuevos esquemas de tratamiento. Daniela Leite, del Centro de Referencia Nacional de Brasil para la tos ferina, parte del Instituto Adolfo Lutz de San Pablo, describió de qué manera estas iniciativas fueron reforzadas a través de distintas actividades del LAPP:

- Visitas técnicas, que recomendaban acciones para mejorar los protocolos de vigilancia y mejoraron el desempeño de las pruebas de diagnóstico.
- Capacitación en análisis de datos, que permitieron la identificación de los indicadores de rendimiento adecuados para monitorear la vigilancia.
- Provisión de los reactivos para detectar cepas adicionales de *Bordetella* mediante PCR.
- Provisión de los reactivos y de la capacitación del personal sobre la detección de cepas aisladas deficientes de pertactina para un estudio especial.
- Implementación del control de calidad externo para el diagnóstico de laboratorio.
- Provisión de recursos financieros y técnicos para evaluar el impacto inmunológico de la vacunación materna, lo que incluye:
    - Suministro de reactivos para ELISA de IgG contra la toxina pertussis (PT).
    - Capacitación y análisis de aproximadamente 900 muestras maternas/de sangre de cordón con un ensayo de multiplexión de captura de anticuerpos basado en microesferas (MMACA).
    - Preparación de manuscritos.

Chile

Al reconocer los beneficios de actividades como el LAPP para poder identificar y mejorar las brechas en la vigilancia epidemiológica de la tos ferina, Iván Ríos Orellana, del MDS de Chile, enfatizó los avances en la vigilancia de laboratorio y específicamente de la implementación de la RT-PCR de diagnóstico en cinco laboratorios regionales en todo el país. Esta iniciativa, que finalizó en 2015, apuntaba a aumentar la cantidad de casos confirmados por PCR, e incluyó la capacitación y la transferencia de tecnología por parte de los CDC a cinco laboratorios públicos y tres privados. El control de calidad externo para el diagnóstico de laboratorio, también respaldado por los CDC, se encuentra actualmente en curso como un programa piloto.

Ríos Orellana también resaltó la importancia de las oportunidades que conlleva la participación en el LAPP de compartir el conocimiento y la experiencia con profesionales de la salud pública regionales. Tales intercambios, expresó, son clave para abordar los desafíos en curso que representa la tos ferina mediante el ajuste de las definiciones de caso y mediante la mejoría de la quimioprofilaxis, los indicadores de vigilancia y los protocolos de diagnóstico.

Colombia

La influencia del LAPP en Colombia fue amplia, ya que abarcó el apoyo para la investigación, la transferencia de tecnología e insumos, la vigilancia epidemiológica, la capacitación y el control de calidad, de acuerdo con Adriana Ulloa Virgüez, del Instituto Nacional de Salud de Colombia. Por ejemplo, en Colombia, así como en Argentina, Brasil y Panamá, el LAPP organizó capacitaciones de más de 300 trabajadores de salud pública en Epi-Info™, un conjunto de herramientas de software interoperables de dominio público, desarrollado y ofrecido por los CDC (**https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html**), señaló Veronica Pinell-McNamara. Estas capacitaciones, junto con el posterior apoyo sobre el uso de esta herramienta, permitieron enlazar los datos de vigilancia epidemiológica y de laboratorio, el análisis de los datos y las actividades de mapeo, informó Pinell-McNamara.

La capacitación y transferencia de tecnología en RT-PCR a través del LAPP condujo a un mayor uso de la PCR entre los laboratorios del distrito y esto, a su vez, redundó en la resolución de 2018 que instaba a los laboratorios de salud pública de Colombia a implementar la confirmación por PCR de los casos de tos ferina e informarlos a los NRL, señaló Ulloa Virgüez. El diagnóstico de tos ferina basado en la PCR aún no está descentralizado en Colombia, como sí lo está en Argentina y Chile, pero se ha ampliado la capacidad a una mayoría de los laboratorios de distrito de Colombia. Mantener y ampliar estos logros será difícil, debido al gasto que conlleva equipar los laboratorios para llevar a

cabo una RT-PCR, expresó Ulloa Virgüez. Los reactivos disponibles a través de los recursos de reactivos de los CDC (IRR; **https://www.internationalreagentresource.org/**) cubren algunos de estos costos.

La investigación apoyada por el LAPP, realizada en Colombia, apuntaba a mejorar tanto el diagnóstico de laboratorio como la inteligencia epidemiológica relacionada con la tos ferina. Entre estos proyectos, Ulloa Virgüez destacó una comparación de detección por inmunofluorescencia, serología y metodologías de diagnóstico por PCR, una encuesta de portadores sanos de *B. Pertussis* en poblaciones de baja y alta incidencia y un trabajo sobre la caracterización molecular de *B. Pertussis*. El LAPP también respaldó la capacitación de los profesionales médicos para reconocer la tos ferina en niños mayores de 1 año y en adolescentes y adultos, a fin de mejorar la comprensión de la incidencia de la tos ferina y de fuentes de infección anteriormente no detectadas.

México

Marco Antonio Gonzáles García, del MDS de México, describió el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) como un sistema sólido y sensible para la vigilancia de la tos ferina en función de su desempeño en indicadores, como el momento de la notificación del caso, la clasificación, la obtención y el procesamiento de muestras. El LAPP apoyó la introducción del diagnóstico por medio de PCR para la tos ferina en 2012 y se ha convertido en el método principal para la confirmación de casos mediante el SINAVE, explicó Gonzáles García.

La vigilancia de laboratorio de la tos ferina en México procede de hospitales centinela; las muestras se envían a los laboratorios estatales, los cuales aíslan y caracterizan *B. Pertussis*; luego, informan sus resultados al NRL (conocido como InDRE), de acuerdo con Luis Ángel Sapián López, del MDS de México, quien señaló además que el InDRE se benefició particularmente de su participación en el programa de QA/QC apoyado por el LAPP extendido a todos los países, que utilizan a los CDC como laboratorio externo de referencia. La evaluación del programa proporcionada a través del LAPP mejoró la coordinación dentro de la red de laboratorios públicos de México, agregó Sapián López.

Respaldado por la capacitación técnica y la transferencia de tecnología patrocinadas por el LAPP, el InDRE introdujo la RT-PCR en 2011 y obtuvo la capacidad para detectar otras tres especies de *Bordetella* e infecciones dobles por *B. Pertussis-parapertussis*. Para los laboratorios centinela y el InDRE, el LAPP brindó evaluación técnica; capacitación en RT-PCR, técnicas de cultivos y ELISA; y control de calidad externo.

Perú

La participación de Perú en este taller, un país que no es socio, ejemplifica el intercambio regional de conocimiento y experiencia que el LAPP intenta apoyar. Faviola Valdivia Guerrero, del Instituto Nacional de Salud de Perú y NRL para varias infecciones respiratorias, revisó las definiciones de caso para la tos ferina, el establecimiento del programa de vacunación materna y la introducción del diagnóstico mediante RT-PCR para la tos ferina, y describió cómo la vigilancia actúa como fuente de información para definir objetivos estratégicos para el control de la enfermedad en Perú.

Antes de 2012, la inmunofluorescencia era el método predominante para la confirmación de laboratorio de la tos ferina en Perú. Después de que un estudio de validación demostró la superioridad de la RT-PCR, esta se implementó en el NRL, que recibe las muestras de 24 laboratorios de referencia regionales. La obtención de muestras y el transporte fueron inicialmente problemáticos; por lo tanto, se llevó a cabo un programa de capacitación para el personal de los laboratorios regionales. Al mismo tiempo, la identificación de criterios relacionados con casos positivos de laboratorios permitió la extracción de muestras de manera más eficiente. Ahora, Perú está regionalizando el diagnóstico de laboratorio a fin de controlar mejor la tos ferina en las áreas de alta incidencia y también está investigando el diagnóstico rápido por PCR para reducir la cantidad de muestras que requieren transporte, informó Guerrero.

Comunicación y tutoría sobre la investigación

Entre las lecciones aprendidas durante los primeros años del LAPP, Pinell-McNamara y sus coautores[2] observan que, si bien la tutoría respaldó la adopción exitosa de nuevas tecnologías, mantener esas innovaciones requirió un compromiso regional para contar con un respaldo material. No sorprende que estos puntos fueran planteados en el debate abierto después de las presentaciones de los países del LAPP, durante los que varios de los participantes comentaron tanto la potencia de diagnóstico otorgada por la RT-PCR como la dificultad de la obtención de los reactivos y los insumos necesarios para su uso sistemático en la vigilancia de la tos ferina. Algunos caracterizaron este dilema como un ciclo progresivo, en el que es necesario demostrar que nuevas tecnologías mejoran la vigilancia con el fin de garantizar la financiación para su uso. En cierta medida, el LAPP ha impulsado este ciclo, pero los participantes reconocieron que deberán bregar de manera eficaz por mantener las mejoras logradas a través de su participación en el LAPP. Al mismo tiempo, los participantes le atribuyeron al LAPP el fortalecimiento de las conexiones regionales entre los profesionales involucrados en el control y la epidemiología de la tos ferina, en formas que validan su trabajo y crean conciencia de la carga de morbimortalidad asociada con la tos ferina.

La tutoría del LAPP respaldó estudios de evaluación sobre estrategias de control de la tos ferina, como la vacunación materna (analizada en detalle en la siguiente sección de este resumen). Más ampliamente, las teleconferencias, las reuniones y los talleres del LAPP promovieron el intercambio de ideas y experiencias entre los líderes, los expertos técnicos y las partes interesadas clave de la región de América Latina. Este taller, por ejemplo, incluyó una sesión sobre el análisis fenotípico y la caracterización molecular de la especie *Bordetella* (consulte el recuadro, "Tos ferina en el nivel molecular").

Varios participantes del taller comentaron que la información y las experiencias compartidas a través de las reuniones y comunicaciones del LAPP les sirvieron para entender mejor las estrategias de vigilancia y de vacunación en la región.

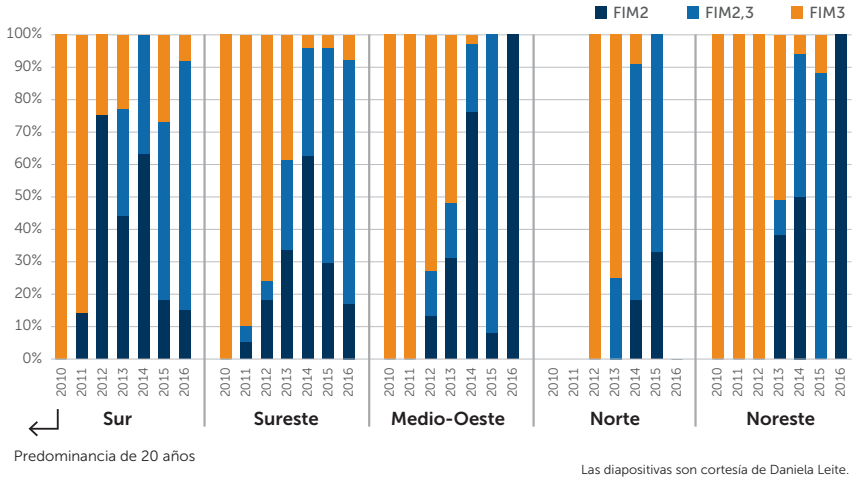
TOS FERINA EN EL NIVEL MOLECULAR

Tres presentaciones en talleres exploraron la variación genética en *B. Pertussis* que podría afectar la susceptibilidad de las cepas en circulación a la inmunidad de las vacunas contra la tos ferina. *Las cepas de B. Pertussis* que difieren en cuanto a la producción de proteínas antigénicas de las cepas que producen vacunas podrían contribuir al resurgimiento de la tos ferina, incluso en los países donde la cobertura de la vacuna es alta.

Lucia Pawloski, de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), analizó las pérdidas y los cambios en las proteínas antigénicas producidas por las cepas de B. Pertussis que circulan en los EE. UU. Un análisis retrospectivo de la obtención de aislados de los CDC reveló deficiencia de pertactina generalizada, que previamente había sido asociada con el uso de la vacuna aP, a partir de 2010.[1 2] Se identificaron más de 16 mutaciones distintas que son responsables de la deficiencia de pertactina y, si bien la deficiencia de pertactina no redujo la eficacia de la vacuna, Pawloski destacó la importancia de la vigilancia continua de las cepas de *B. pertussis* que circulan en los países que utilizan vacunas wP así como aP.[1 3]

Daniela Leite, del Instituto Adolfo Lutz de Brasil, describió una encuesta de 555 muestras de *B. pertussis* recopiladas entre 2010 y 2016 de cinco regiones geográficas de Brasil, que siguen usando la vacuna wP. En comparación con los EE. UU., según lo descrito por Pawloski, los investigadores brasileños hallaron solo tres cepas aisladas con deficiencia de pertactina. Sin embargo, descubrieron que otra proteína antigénica, denominada Fim, había sido sometida a cambios genéticos significativos año tras año que permanecen sin explicación. La tipificación molecular de las cepas aisladas reveló 110 perfiles diferentes, entre los cuales las proporciones de los seis tipos predominantes también variaron ampliamente en todo el período de la encuesta.

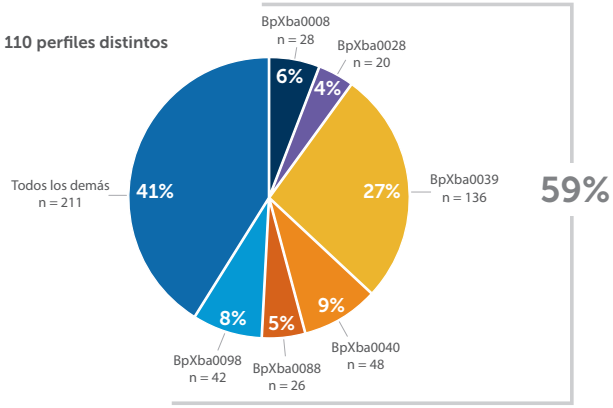
Serotipos circulantes en las regiones geográficas, Brasil, 2010-2016



Las diapositivas son cortesía de Daniela Leite.

Daniela Hozbor, de la Universidad Nacional de La Plata en Argentina, describió la caracterización molecular de 391 cepas aisladas clínicas de *B. pertussis* recopiladas en Argentina entre 1997 y 2017. Del total de las cepas aisladas caracterizadas, se detectó que solo dos eran cepas aisladas con deficiencia de pertactina. También se detectó una prevalencia muy baja de cepas aisladas con deficiencia de pertactina en Brasil, otro país que utiliza la vacuna wP primaria contra la tos ferina. Se detectó evidencia de divergencia antigénica entre las bacterias de *B. pertussis* que circulan y las cepas utilizadas en la producción de las vacunas, en especial entre las cepas adaptadas en laboratorios y las cepas aisladas clínicas. Se debe apoyar un estudio adicional para determinar el efecto de dicha divergencia en la carga de morbimortalidad de la tos ferina para informar mejor el control de la tos ferina en América Latina.

Pulsotipos predominantes de 555 aislamientos de *B. pertussis*, Brasil, 2010-2016



En una cuarta presentación de Pam Cassiday, de los CDC, se analizó la resistencia bacteriana a los macrólidos, la principal clase de antibióticos usados para tratar la tos ferina. Si bien se han hallado pocas cepas aisladas de *B. pertussis* resistentes a los macrólidos, la caracterización de las cepas aisladas obtenidas en China y en Francia reveló una mutación frecuente que otorgaba resistencia. Los informes de cepas aisladas y muestras resistentes a los macrólidos en China han aumentado, según observa Cassiday; por lo tanto, es fundamental el monitoreo continuo de la resistencia.

---

[1]Pawloski LC, Queenan AM, Cassiday PK, Lynch AS, Harrison MJ, Shang W, et al. Prevalence and molecular characterization of pertactin-deficient *Bordetella pertussis* in the United States. Clin Vaccine Immunol. 2014 Feb;21(2):119–125. doi:10.1128/CVI.00717-13

[2]Martin SW, Pawloski L, Williams M, Weening K, DeBolt C, Qin X, et al. Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: evidence for a possible selective advantage. Clin Infect Dis. 2015 Jan 15;60(2):223-7. doi:10.1093/cid/ciu788

[3]Breakwell L, Kelso P, Finley C, Schoenfeld S, Goode B, Misegades LK, et al. Pertussis vaccine effectiveness in the setting of pertactin-deficient pertussis. Pediatrics. 2016 May;137(5). doi:10.1542/peds.2015-3973

Vacunación materna para proteger a los lactantes

En gran medida, la carga de la morbimortalidad asociada con la tos ferina surge de una combinación de tres factores: la transmisibilidad, la gravedad de la enfermedad en lactantes y la disminución de la inmunidad (después de la vacunación o infección). Entre las varias estrategias propuestas para reducir esta carga, la vacunación materna ha sido la más ampliamente estudiada, implementada y aceptada, de acuerdo con la portavoz Helen Petousis-Harris, de la Universidad de Auckland, Nueva Zelanda. Sin embargo, según señaló, se requieren estudios adicionales y refinamiento para optimizar su efectividad. Varios países de América Latina y el Caribe, incluidos los seis países socios del LAPP, vacunan a las embarazadas contra la tos ferina.

Se ha demostrado que los anticuerpos maternos contra la tos ferina ofrecen una protección de corta duración contra la enfermedad letal durante las primeras semanas de vida, explicó Petousis-Harris, y los programas de vacunación materna contra Tdap en Nueva Zelanda, el Reino Unido y los EE. UU. han reducido los números de casos, las hospitalizaciones y las muertes, en particular entre los recién nacidos. Un estudio apoyado por el LAPP en Argentina — el primero en su clase en América Latina — estudió la efectividad de la vacuna materna contra Tdap en la prevención de la tos ferina en lactantes menores de 2 meses.[32] Viviana Romanin, quien coordinó el estudio, informó que dicho estudio arrojó evidencia de la efectividad de esta medición en un país de ingresos medios, en el que se usan vacunas wP (celular). Se halló que la vacunación materna durante el tercer trimestre es levemente, pero no significativamente, más eficaz (83 %) en la prevención de la tos ferina en lactantes que durante el segundo trimestre (78 %), señaló Romanin. Los investigadores planean llevar a cabo un análisis similar en lactantes de 2 a 5 meses. Con un enfoque más específicamente en la respuesta inmune de la vacuna materna contra Tdap tanto en las madres como en los lactantes, otro estudio apoyado por el LAPP en Brasil indicó que los niveles de IgG contra la toxina pertussis en lactantes nacidos de madres vacunadas fueron de 5 a 6 veces más altos en comparación con sus contrapartes no vacunadas.[33]

La determinación del momento óptimo para la dosis inicial de la vacuna contra la tos ferina en los lactantes, en concordancia con la vacunación materna, debe ser estudiada aún más, dijo Petousis-Harris, quien observó además que varios estudios realizados en recién nacidos después de la vacunación materna contra Tdap hallaron evidencia de interferencia inmunológica, pero ninguno había demostrado que produjera consecuencias clínicas.[34] [35] [36]

Pasos a seguir recomendados

El análisis del panel final del taller sobre el futuro de la investigación y las estrategias de la vacuna contra la tos ferina en América Latina y la sesión de comentarios abierta posterior sirvieron para reforzar y ampliar las ideas expresadas en las sesiones previas. Resumidos aquí, estos temas emergentes ofrecen orientación para la próxima etapa de avance estratégico contra la tos ferina en América Latina.

Integración continua y ampliada de los sistemas de vigilancia

Stacey Knobler, de Sabin, observó que la integración de la presentación de informes clínicos y de laboratorio y los sistemas de recopilación de datos no solo respaldan la estrategia de vacunación eficaz, sino que también destacan las áreas en las que aún quedan preguntas por responder, y que se necesitan datos a fin de mejorar la vacunación y los resultados de salud. Debe considerarse el uso de estos sistemas de información a fin de contar con más información para la asignación de recursos y la definición de prioridades en el ecosistema de la vacunación. Knobler, además, indicó que, si bien la vigilancia integrada suele ofrecer como un modelo, no se practica ampliamente, y mencionó que su implementación exitosa, como lo describen varios países del LAPP, debe destacarse y compartirse.

Stacey Knobler, Sabin Vaccine Institute, Estados Unidos de América

Quienes participaron en el análisis también propusieron que la práctica de la integración se amplíe para incorporar sistemas de atención médica privados, proveedores de atención médica individuales y sociedades profesionales que actúen como sus representantes. Se sugirió que se incluyan sociedades científicas en la toma de decisiones a través de grupos de asesoramiento técnico nacionales en lo relativo a las definiciones de caso estandarizadas para la tos ferina y que los médicos reciban capacitación para mejorar la precisión y coherencia de su presentación de informes de presuntos casos, incluidos aquellos sobre los pacientes que no requieren hospitalización.

Descentralización de los centros de diagnóstico

Lucia Tondella, de los CDC, afirmó que, si bien la capacitación técnica del LAPP se centró en los NRL, es importante ampliar los conocimientos de diagnóstico a los laboratorios regionales. La obtención de muestras y aislados a partir de nodos descentralizados es costosa y urgente, reconoce, por lo tanto, la agilización del transporte es esencial. "Se puede lograr", añadió. "Brasil recibe cepas aisladas en todo el país". Del mismo modo, Argentina consolidó nodos clínicos y de laboratorio durante el transcurso de una década; allí, se ha descentralizado la vigilancia de laboratorio desde 2011.

Evaluación de las estrategias de vacunación

Ángela Gentile, del Hospital de Niños R. Gutiérrez, de Argentina, bregó por la definición de prioridades basadas en la evidencia, dados los recursos limitados para ampliar la cobertura de la vacuna. Destacó los datos científicos de Argentina en apoyo de la vacunación materna universal. De manera similar, una audiencia miembro de Paraguay sugirió la necesidad de comprender mejor la relación costo-eficacia de la política de ese país de vacunar a los adolescentes y a los trabajadores de la atención médica a fin de mantener el apoyo a tales estrategias. Se destacó que la evaluación continua de las estrategias actuales y futuras requerirá enfoques sistemáticos y sostenidos para la generación de datos y el análisis, a fin de informar mejor la toma de decisiones.

Ampliación de la cobertura de la vacuna

Se requieren informes uniformes y un mejor control de la adopción de la vacuna para identificar y explicar las brechas geográficas en la cobertura, afirmó Chévez. "Necesitamos comprender por qué las personas no se vacunan", agregó Gentile, e hizo mención a que la experiencia sobre cómo superar estas barreras es relevante para todas las enfermedades prevenibles mediante la vacunación. De manera similar, se observó que la combinación de la vacunación de adolescentes contra la tos ferina con otras vacunas necesarias podría mejorar

la viabilidad económica de aumentar la cobertura de la vacuna en varias enfermedades prevenibles mediante la vacunación. Para implementar estas estrategias, se alentó a expertos en tos ferina a participar en redes y programas que abordan otras enfermedades prevenibles mediante la vacunación. También se recomendaron para la tos ferina campañas de información pública, similares las realizadas para la concienciación del sarampión.

En busca de la sostenibilidad

Al reconocer que los beneficios de la capacitación proporcionada por el LAPP se extendieron más allá de los laboratorios nacionales, Knobler sugirió que estos logros se pueden mantener y reforzar a través de asociaciones subnacionales y regionales que ofrezcan capacitación en función de estos métodos establecidos. Al afirmar que "las instituciones son menos importantes que las personas", un participante sugirió que capacitar a más personas a fin de permitir la recopilación diseminada de datos epidemiológicos mejoraría la vigilancia. En la misma línea, Chévez indicó a cada país del LAPP que designe un enlace de la tos ferina responsable de intercambiar información de vigilancia a través de una red de inteligencia regional sobre la tos ferina.

Muchos de los participantes del taller señalaron la importancia del intercambio de información para sostener, así como alcanzar, los logros asociados con el LAPP en la vigilancia de la tos ferina. El conocimiento y la experiencia de seis países del LAPP ahora se han diseminado a través de toda América Latina, observó Anna Acosta, de los CDC. Su punto fue reafirmado por un miembro de la audiencia de República Dominicana, que expresó su compromiso para implementar las estrategias analizadas en el taller, incluidas la confirmación de casos mediante laboratorio y la vacunación materna, para responder ante un brote de tos ferina vigente en su país.

Como se señaló anteriormente, sostener la transición apoyada por el LAPP a diagnósticos independientes del cultivo para la tos ferina ya ha demostrado ser un desafío en la mayoría de los países socios del LAPP. Demostrar el efecto de tales tecnologías en la carga de la morbimortalidad proporciona la vía más segura en pos de un apoyo sostenido en el país, observaron los participantes. Para lograr este objetivo, aconsejaron la participación en programas de control de calidad para mejorar la relación costo-efectividad del laboratorio; la capacitación para optimizar la obtención de muestras, su manipulación y entrega; y la promoción constante para obtener la atención de funcionarios del gobierno.

Desarrollo de definiciones de caso estandarizadas

El acuerdo sobre definiciones de caso estandarizadas para la tos ferina en América Latina ayudará a avanzar en los logros de vigilancia alcanzados mediante el LAPP al permitir la interpretación exacta de la información epidemiológica en la región y a lo largo de la cadena que conecta a pacientes, médicos, epidemiólogos, profesionales encargados del diagnóstico y legisladores en materia de salud. Los participantes sugirieron que las definiciones de caso de la tos ferina sean específicas para la edad, inclusivas y flexibles, y que revistan "acuerdo, no perfección", en palabras de un vocero.

La OPS lidera el desarrollo de las definiciones de casos estandarizadas para la tos ferina como parte de su guía en campo revisada para la vigilancia de la tos ferina. Chévez, al expresar su deseo de que la guía fomente mejoras adicionales en la vigilancia de la tos ferina en América Latina, reveló una ambición mayor: captar la atención de las autoridades y obtener más recursos para la vigilancia de la tos ferina. "Un equipo de varios países puede ejercer incluso más presión", expresó.

Cuando el taller llegaba a su fin, Chévez consideró la experiencia adquirida por los países socios del LAPP durante la última década y anticipó próxima etapa de su progreso contra la tos ferina. Al igual que los niños en crecimiento, dijo, los proyectos requieren diferentes tipos de respaldo a medida que se desarrollan. Por lo tanto, concluyó Chévez, cuando finalice el LAPP, las iniciativas tendientes a comprender y controlar la tos ferina en América Latina ingresarán en una nueva etapa.

Fuentes

1. CDC. Latin American Pertussis Project. 2017. https://www.cdc.gov/pertussis/countries/lapp.html

2. Pinell-Mcnamara VA, Acosta AM, Pedreira MC, Carvalho AF, Pawloski L, Tondella ML, et al. Expanding pertussis epidemiology in 6 Latin America countries through the Latin American Pertussis Project. Emerg Infect Dis. 2017 Dec; 23(Suppl 1):S94–S100. doi:10.3201/eid2313.170457

3. Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, Hutubessy RCW. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. Lancet Infect Dis. 2017 Sep;17(9):974-980. doi:10.1016/S1473-3099(17)30390-0

4. von Koenig CHW, Guiso N. Global burden of pertussis: signs of hope but need for accurate data. Lancet Infect Dis. 2017 Sep;17(9):889-890. doi:10.1016/S1473-3099(17)30357-2

5. Falleiros Arlant LH, De Colsa A, Flores D, Brea J, Avila Aguero ML, Hozbor DF. Pertussis in Latin America: Epidemiology and control strategies. Expert Rev Anti Infect Ther. 2014 Oct;12(10):1265-75. doi:10.1586/14787210.2014.948846

6. Ulloa-Gutierrez R, Avila-Aguero ML. Pertussis in Latin America: Current situation and future vaccination challenges. Expert Rev Vaccines. 2008 Dec;7(10):1569-80. doi:10.1586/14760584.7.10.1569

7. PAHO. Immunization: prioritizing vulnerable populations. XVIII Meeting of the Technical Advisory Group on Vaccine-preventable Diseases (TAG), San José, Costa Rica, 24-26 August 2009 [Internet]. 2009. Available from: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2010/tag18_2009_Final%20Report_Eng.pdf

8. WHO. Global Immunization 1980-2017: Global coverage from 3 dose of DTP containing vaccines at 85% in 2017 [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 26]. Available from: https://www.who.int/gho/immunization/immunization_005.png?ua=1

9. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: Microbiology, disease, treatment, and prevention. Clin Microbiol Rev. 2016 Jul;29(3):449-86. doi:10.1128/CMR.00083-15

10. WHO. Weekly epidemiological record: position paper on pertussis vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2015.

11. WHO. Pertussis [Internet]. [cited 2019 Apr 29]. Available from: https://www.who.int/biologicals/vaccines/pertussis/en/

12. PAHO. PAHO Technical Advisory Group (TAG) on Vaccine-preventable Diseases XXII Meeting. 2014.

13. Cherry JD. The present and future control of pertussis. Clin Infect Dis 2010;51:663-667. doi:10.1086/655826

14. Ausiello CM, Cassone A. Acellular pertussis vaccines and pertussis resurgence: Revise or replace? mBio. 2014;5(3):e01339-14. doi:10.1128/mBio.01339-14

15. Wu Y, Gao Y, Zhu B, Zhou H, Shi Z, Wang J, Wang H, Shao Z. 2014. Antitoxins for diphtheria and tetanus decline more slowly after vaccination with DTwP than with DTaP: a study in a Chinese population. Vaccine. 2014 May 7;32(22):2570-3. doi:10.1016/j.vaccine.2014.03.052

16. Klein NP, 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 Sept 13;367:1012-1019. doi:10.1056/NEJMoa1200850

17. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Rowhani-Rahbar A, Baxter R. (2013). Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. Pediatrics. 2013 Jun;131(6):e1716-22. doi:10.1542/peds.2012-3836

18. CDC. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013.

19. Misegades LK, Winter K, Harriman K, Talarico J, Messonnier NE, Clark TA, et al. Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. JAMA. 2012;308(20):2126-2132. doi:10.1001/jama.2012.14939

20. Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, Liko J, Miller L, Kudish K, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. Pediatrics. 2015 Oct;136(4):635-41. doi:10.1542/peds.2015-1120

21. Bertilone C, Wallace T, Selvey LA. Finding the "who" in whooping cough: vaccinated siblings are important pertussis sources in infants 6 months of age and under. Commun Dis Intell Q Rep. 2014 Sep 30;38(3):E195-200.

22. Kara EO, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Litt D, Eletu S, et al. Survey of household contacts of infants with laboratory-confirmed pertussis infection during a national pertussis outbreak in England and Wales. Pediatr Infect Dis J. 2017 Feb;36(2):140-145. doi:10.1097/INF.0000000000001378

23. Folaranmi T, Pinell-McNamara V, Griffith M, Hao Y, Coronado F, Briere EC. 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

24. CDC. Optimal timing for diagnostic testing for pertussis (weeks) [Internet]. Available from: **https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-confirmation.html**

25. Chévez AE. Overview of pertussis in Latin America. Buenos Aires, Argentina; 2019.

26. PAHO. Maternal and Neonatal Immunization Field Guide for Latin America and the Caribbean [Internet]. 2017. Available from: **http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34150**

27. WHO. Vaccine-preventable diseases surveillance standards: pertussis [Internet]. 2018. Available from: **https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/standards/en/**

28. Romanin V, Agustinho V, Califano G, Sagradini S, Aquino A, Juárez M del V, et al. Epidemiological situation of pertussis and strategies to control it. Argentina, 2002-2011. Arch Argent Pediatr. 2014 Oct;112(5):413-20. doi:10.1590/S0325-00752014000500005

29. Vizzotti C, Neyro S, Katz N, Juárez MV, Perez Carrega ME, Aquino A, et al. Maternal immunization in Argentina: A storyline from the prospective of a middle income country. Vaccine. 2015 Nov 25;33(47):6413-9. doi:10.1016/j.vaccine.2015.07.109

30. Vizzotti C, Juárez MV, Bergel E, Romanin V, Califano G, Sagradini S, et al. Impact of a maternal immunization program against pertussis in a developing country. Vaccine. 2016 Dec 7;34(50):6223-6228. doi:10.1016/j.vaccine.2016.10.081

31. Gentile A, Juárez MDV, Lucion MF, Martínez AC, Romanin V, Areso S, et al. *Bordetella pertussis* (Bp) disease: Before (2003–2011) and after (2013–2016) maternal immunization strategy in a pediatric hospital. Vaccine. 2018. Mar 7;36(11):1375-1380. doi:10.1016/j.vaccine.2018.01.091

32. Romanin V, Acosta AM, Juárez MDV, Briere E, Sanchez SM, Cordoba BL, et al. Maternal vaccination in Argentina: Tdap vaccine effectiveness during pregnancy in preventing pertussis in infants less than 2 months of age. Clin Infect Dis. 2019 Mar 16. pii: ciz217. doi:10.1093/cid/ciz217

33. Vaz-de-Lima LRA, Sato HK, Fernandes EG, Sato AS, Pawloski LC, Tondella ML, et al. Association between the timing of maternal vaccination and newborns' anti-pertussis toxin antibody levels. Vaccine. *In press*.

34. Barug D, Pronk I, van Houten MA, Versteegh FGA, Knol MJ, van de Kassteele J, et al. Maternal pertussis vaccination and its effects on the immune response of infants aged up to 12 months in the Netherlands: an open-label, parallel, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2019 Apr;19(4):392-401. doi:10.1016/S1473-3099(18)30717-5

35. Maertens K, Burbidge P, Van Damme P, Goldblatt D, Leuridan E. Pneumococcal immune response in infants whose mothers received tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccination during pregnancy. Pediatr Infect Dis J. 2017 Dec;36(12):1186-1192. doi:10.1097/INF.0000000000001601

36. Halperin SA, Langley JM, Ye L, MacKinnon-Cameron D, Elsherif M, Allen VM, et al. A randomized controlled trial of the safety and immunogenicity of tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine immunization during pregnancy and subsequent infant immune response. Clin Infect Dis. 2018;67(7):1063–71. doi:10.1093/cid/ciy244

Bibliografía del LAPP

1. Bottero D, Griffith MM, Lara C, Flores D, Pianciola L, Gaillard ME, et al. Bordetella holmesii in children suspected of pertussis in Argentina. Epidemiol Infect. 2013 Apr;141(4):714-7. doi:10.1017/S095026881200132X

2. Folaranmi T, Pinell-McNamara V, Griffith M, Hao Y, Coronado F, Briere EC. 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

3. Gentile A, Romanin VS, Juárez MV, Lución MF, Marques ML, Mistchenko AS. Epidemiology of Bordetella pertussis in a children's hospital. Arch Argent Pediatr. 2014 Feb;112(1):26-32. doi:10.1590/S0325-00752014000100006

4. Ochoa-Perez U, Hernández-Sierra JF, Escalante-Padrón FJ, Contreras-Vidales S, Berman-Puente AM, Hernandez-Maldonado F, et al. Epidemiology of Bordetella pertussis in San Luis Potosi, Mexico. Pediatr Infect Dis J. 2014 May;33(5):540-2. doi:10.1097/INF.0000000000000205

5. Pinell-McNamara VA, Acosta AM, Pedreira M, Carvalho AF, Pawloski L, Tondella M, et al. Expanding pertussis epidemiology in 6 Latin America Countries through the Latin American Pertussis Project. Emerg Infect Dis. 2017 Dec; 23(Suppl 1):S94–S100. doi:10.3201/eid2313.170457

6. Romanin V, Acosta AM, Juárez MDV, Briere E, Sanchez SM, Cordoba BL, et al. Maternal vaccination in Argentina: Tdap vaccine effectiveness during pregnancy in preventing pertussis in infants less than 2 months of age. Clin Infect Dis. 2019 Mar 16. pii: ciz217. doi:10.1093/cid/ciz217

7. Romanin V, Agustinho V, Califano G, Sagradini S, Aquino A, Juárez MV, et al. Epidemiological situation of pertussis and strategies to control it: Argentina, 2002-2011. Arch Argent Pediatr. 2014 Oct;112(5):413-20. doi:10.1590/S0325-00752014000500005

8. Vaz-de-Lima LRA, Sato HK, Fernandes EG, Sato AS, Pawloski LC, Tondella ML, et al. Association between the timing of maternal vaccination and newborns' anti-pertussis toxin antibody levels. Vaccine. In press.

9. Villarreal-Perez J, Ramírez-Aranda JM, Rodríguez-Rodríguez I, Perales-Dávila J, García-Elizondo FJ, Gómez-Gómez C, et al. Absence of antibodies against Bordetella pertussis in pregnant women and newborns in the state of Nuevo Leon. J Perinat Med. 2014 Sep;42(5):649-54. doi:10.1515/jpm-2013-0263

Anexo A
Programa: Taller latinoamericano de tos ferina

20 febrero, 2019

8:30-9:00	Acreditación	

Sesión I – El Proyecto Latinoamericano sobre Tos Ferina (LAPP): introducción y presentaciones de los distintos participantes Moderada por Stacey Knobler, Sabin Vaccine Institute		
9:00-9:10	Bienvenida y presentación del Sabin Vaccine Institute	Stacey Knobler, Sabin Vaccine Institute
9:10-9:20	Presentación de la Organización Panamericana de la Salud	Ana Elena Chévez, Organización Panamericana de la Salud
9:20-9:30	Presentación de los U.S. Centers for Disease Control and Prevention	M. Lucia Tondella, U.S. Centers for Disease Control and Prevention
9:30-9:45	Presentación del Ministerio de Salud de la Nación, Argentina	

Sesión II – Panel: actualización sobre la epidemiología por país del LAPP y consecuencias de las recomendaciones de vigilancia resultado del trabajo del LAPP Moderada por Anna Acosta, U.S. Centers for Disease Control and Prevention	
9:45-10:45	Presentaciones de 20 minutos de los representantes de los países participantes en el LAPP con definiciones de caso, diagnóstico / QC, informes de brotes, tendencias de mortalidad y de morbilidad etaria; impacto del fortalecimiento de capacidades del LAPP, capacitación e investigación sobre las estrategias de la vacunación contra la tos ferina y de control de la enfermedad: Argentina, Brasil y Chile
10:45-11:00	**PAUSA**
11:00-12:00	Presentaciones de 20 minutos de los representantes de los países participantes en el LAPP con definiciones de caso, diagnóstico / QC, informes de brotes, tendencias de mortalidad y de morbilidad etaria; impacto del fortalecimiento de capacidades del LAPP, capacitación e investigación sobre las estrategias de la vacunación contra la tos ferina y de control de la enfermedad: Colombia, México y Panamá
12:00-12:45	Panel: impacto de la evidencia y la generación de datos del LAPP sobre la formulación de programas y la toma de decisiones políticas
12:45-13:45	**ALMUERZO**

Sesión III – Epidemiología de la tos ferina e impacto de las estrategias de control en América Latina y en el mundo Moderada por Ana Elena Chévez, Organización Panamericana de la Salud		
13:45-14:05	Panorama de la tos ferina en América Latina	Ana Elena Chévez, Organización Panamericana de la Salud
14:05-14:25	Epidemiología y progresos en el diagnóstico de la tos ferina en Perú	Faviola Valdivia Guerrero, Instituto Nacional de Salud

14:25-14:45	Vacunación materna en la Argentina: efectividad de la vacuna DTP durante el embarazo	Viviana Romanin, Consultora
14:45-15:05	Cepas de *Bordetella pertussis* con resultado negativo a la pertactina son inusuales en Argentina, país que usa la vacuna de células enteras para dosis primarias.	Helen Petousis-Harris, University of Auckland
15:05-15:30	Debate	
15:30-15:45	**PAUSA**	

Sesión IV– Caracterización molecular y análisis fenotípico de la especie *Bordetella* Moderada por Daniela Hozbor, Universidad Nacional de La Plata		
15:45-16:05	Carencia de la secuencia inmunogénica de la vacuna en las Américas	Lucia Pawloski, U.S. Centers for Disease Control and Prevention
16:05-16:25	Investigación y caracterización genética de las cepas de *Bordetella pertussis* en Brasil. ¿Hay alguna nueva variante en el país?	Daniela Leite, Instituto Adolfo Lutz
16:25-16:50	Rara vez se detecta una cepa de *Bordetella pertussis* negativa para la pertactina en la Argentina ya que se utilizan vacunas de célula entera en las primeras dosis	Daniela Hozbor, Universidad Nacional de La Plata
16:50-17:10	Susceptibilidad a los antibióticos	Pam Cassiday, U.S. Centers for Disease Control and Prevention
17:10-17:30	Debate	
17:30-18:30	**RECEPCIÓN DE BIENVENIDA**	

21 febrero, 2019

Sesión V – Bienvenida		
9:00-9:15	Recapitulación del primer día	Stacey Knobler, Sabin Vaccine Institute

Sesión VI – Panel: el futuro de la investigación y las estrategias de vacunación contra la tos ferina en América Latina Moderada por Angela Gentile, Hospital de Niños Ricardo Gutièrrez	
9:15-11:15	Temas de debate: • Estrategias y nuevos desarrollos para controlar la tos ferina estimulación wP-aP, inmunización maternal, reformulación de la vacuna y nuevas vacunas • Aplicación y capacidad de la genómica independiente de los cultivos • Necesidad y esfuerzo por mejorar el control de la enfermedad
11:15-11:30	Cierre
11:30-13:00	**ALMUERZO**

El presente taller e informe de la conferencia fueron subvencionados parcialmente por Sanofi Pasteur el cual no influyó ni participó en el contenido, la organización o la preparación de ninguna de las actividades.

Anexo B
Participantes: Taller latinoamericano de tos ferina

1. Aarón Aguero, Ministerio de Salud, Costa Rica
2. Adriana Paola Ulloa, Instituto Nacional de Salud, Colombia
3. Aida Delgado, Dirección Distrital de Salud N09D02, Ecuador
4. Aida Lucia Vargas Rosario, Ministerio de Salud, República Dominicana
5. Alejandro Lepetic, Vacunas GSK, Argentina
6. Alison Mack, Escritor colaborador, Estados Unidos de América
7. Ana Barquero Uriarte, Ministerio de Salud, Costa Rica
8. Ana Elena Chévez, OPS, Estados Unidos de América
9. Andrea Verónica Müller, INPB-ANLIS "Dr. Carlos G Malbrán", Argentina
10. Andrés Montilla, Instituto Nacional de Salud, Colombia
11. Ángela Gentile, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Argentina
12. Anna Acosta, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos de América
13. Beatriz Graciela Lopez, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G Malbrán", Argentina
14. Carmen Lucía Contreras, Universidad de Guatemala, Guatemala
15. Cecilia González, MINSAL, Chile
16. Claudia Lara, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Argentina
17. Claudia Perandones, ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Argentina
18. Cristina Mariño, Hospital Militar Central, Colombia
19. Cristina Pedreira, Asesor y consultor de vacunación, Brasil
20. Daniel Curcio, Pfizer, Argentina
21. Daniel Ibáñez, Instituto de Salud Pública de Chile, Chile
22. Daniela Hozbor, UNLP, Argentina
23. Daniela Leite, Instituto Adolfo Lutz, Brasil
24. Darío Di Biase, INPB-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Argentina
25. Dilcia Araceli Castellanos Ardón, Ministerio de Salud, Honduras
26. Dulcelina Concepción Urbina Ruíz, Ministerio de Salud, Honduras
27. Eitan Berezin, Hospital Universitario Santa Casa, Brasil
28. Faviola Valdivia, Instituto Nacional de Salud, Perú
29. Gabriela Aguilar Carrada, Secretaría de Salud, México
30. Gabriela García Gabarrot, Ministerio de Salud, Uruguay
31. Gloria Rey, OPS, Estados Unidos de América
32. Gloriela de Villarreal, Instituto Gorgas, Panamá
33. Grettel Chanto, INCIENSA, Costa Rica
34. Guadalupe Viveros Terrazas, Secretaría de Salud, México
35. Gustavo Gagliano, Ministerio de Salud, Uruguay

36. Helen Petousis-Harris, Universidad de Auckland, Nueva Zelanda
37. Hugo Dibarboure, Sanofi, Uruguay
38. Ileana Moya, Ministerio de Salud, Honduras
39. Iván Ríos, MINSAL, Chile
40. Jonathan Zintgraff, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Argentina
41. Karen Virginia Ovalles Olivares, Ministerio de Salud, República Dominicana
42. Lucia Pawloski, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos de América
43. Lucila Torres, Ministerio de Salud, El Salvador
44. Luis Ángel Sapián López, Secretaría de Salud, México
45. Luisa Osiela González Blandón, Ministerio de Salud, Nicaragua
46. Marco Antonio Gonzáles García, Secretaría de Salud, México
47. María Andrea Uboldi, Ministerio de Salud de Santa Fe, Argentina
48. María del Valle Juárez, Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación, Argentina
49. María Laura Bello, Pfizer, Argentina
50. Maria Lucia Tondella, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos de América
51. María Seoane, GSK, Argentina
52. Mariano Tristán, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Argentina
53. Marina Kosacoff, Sanofi, Argentina
54. Martha Ligia Orozco Solórzano, Ministerio de Salud, Nicaragua
55. Mayra Fredesvinda Canario Céspedes, Ministerio de Salud, República Dominicana
56. Mirta Lescano, ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Argentina
57. Nathalia Katz, Ministerio de Salud, Argentina
58. Noelia Speranza, Ministerio de Salud, Uruguay
59. Pablo Bianculli, Sanofi, Argentina
60. Pamela Cassiday, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos de América
61. Reynaldo Javier Hernández Mendoza, Ministerio de Salud, Nicaragua
62. Ricardo Saldaña, Instituto Gorgas, Panamá
63. Roque López, Secretaría de Salud, Honduras
64. Rubén Ramos, Instituto Gorgas, Panamá
65. Sandra Besada-Lombana, Sanofi Pasteur, Colombia
66. Silvina Neyro, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina
67. Sonia Arza, Ministerio de Salud, Paraguay
68. Stacey Knobler, Sabin Vaccine Institute, Estados Unidos de América
69. Susan Hariri, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos de América
70. Veronica Pinell-McNamara, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos de América
71. Viviana Romanin, Consultor, Argentina
72. Wendy Castillo, Instituto Gorgas, Panamá