

ESTRATEGIAS NACIONALES E INTERNACIONALES DE PREVENCIÓN DE TOS FERINA

NATIONAL AND INTERNATIONAL PERTUSSIS PREVENTION STRATEGIES

Javiera Benavides Cepeda^a

Ximena Donoso Puebla^{a*}

Montserrat Faune Pinto^a

Douglas Graf Rogazy^a

Isidora Isla Mundaca^a

Keryma Zapata Acevedo^a

^a Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Clínica Alemana de Santiago - Universidad del Desarrollo.

Artículo recibido el 10 de enero, 2024. Aceptado en versión corregida el 24 de mayo, 2024.

RESUMEN

Introducción: La tos ferina es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda causada por *Bordetella pertussis*, que, en casos graves, es incluso potencialmente mortal. A pesar de ser una enfermedad inmunoprevenible, cuya incidencia y mortalidad han disminuido, presenta un sostenido impacto en salud pública, especialmente en lactantes menores, quienes concentran la mayoría de casos y muertes. Esto la hace una patología importante a prevenir, detectar y tratar precozmente. **Objetivo:** Describir y comparar intervenciones de prevención primaria, secundaria y terciaria de tos ferina a nivel nacional e internacional. **Metodología:** Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas, revisiones y metaanálisis, publicados entre 2013 y 2023, en las plataformas Pubmed, Cochrane Library y LILACS. También, se consultó en literatura gris de distintas corporaciones y ministerios de salud. **Resultado:** La vacunación es la medida de prevención primaria más importante de tos ferina, previniendo morbimortalidad infantil, pero sin evidencia en otros rangos etarios. En prevención secundaria, la qPCR parece superar cada vez más al cultivo. En prevención terciaria, los tratamientos contemplan antibioterapia, medidas de soporte mecánico y terapias de leucorreducción. **Discusión:** En comparación con las estrategias internacionales, en Chile la insuficiente cobertura de vacunación materna y del personal de salud, junto con la falta de consenso y regulación en las técnicas diagnósticas, limitan la efectividad de la prevención y diagnóstico. **Conclusión:** La tos ferina sigue siendo un problema de salud pública, por lo que es importante fomentar, estandarizar y asegurar la adecuada ejecución de las medidas establecidas en los distintos niveles de complejidad.

Palabras clave: Tos ferina, Prevención primaria, Prevención secundaria, Prevención terciaria, Vacunas.

ABSTRACT

Introduction: Whooping cough is an acute respiratory infectious disease caused by *Bordetella pertussis*, which in severe cases, is even life-threatening. Despite being a vaccine-preventable disease, whose incidence and mortality have decreased, it has a sustained impact on public health, especially in young infants, who account for the majority of cases and deaths. This makes it an important pathology to prevent, detect and treat early.

Objective: To describe and compare primary, secondary and tertiary prevention interventions for pertussis at a national and international level. **Methodology:** A search was carried out for systematic reviews, reviews and meta-analyses, published between 2013 and 2023, on the Pubmed, Cochrane Library and LILACS platforms. Also, gray literature from different corporations and ministries of health was consulted. **Result:** Vaccination is the most important primary prevention measure for whooping cough, preventing infant morbidity and mortality, but without evidence in other age ranges. In secondary prevention, qPCR appears to increasingly outperform culture. In tertiary prevention, treatments include antibiotic therapy, mechanical support measures and leukoreduction therapies. **Discussion:** Compared to international strategies, in Chile the insufficient coverage of maternal vaccination and health personnel, together with the lack of consensus and regulation in diagnostic techniques, limit the effectiveness of prevention and diagnosis. **Conclusion:** Whooping cough continues to be a public health problem, so it is important to promote, standardize and ensure the proper execution of the measures established at different levels of complexity.

Key words: Whooping cough, Primary prevention, Secondary prevention, Tertiary prevention, Vaccines.

INTRODUCCIÓN

La tos ferina, tos convulsiva o coqueluche es una infección respiratoria aguda causada por bacterias del género *Bordetella*, principalmente *B. pertussis*, que se caracteriza por accesos de tos paroxística, estridor inspiratorio y episodios de vómito post

tusivo¹⁻³. Sin embargo, puede presentar complicaciones graves como apnea, convulsiones o incluso la muerte, principalmente en el grupo etario de lactantes y menores de cinco años¹.

A pesar de ser una enfermedad inmunoprevenible y estar contemplada en el Programa Nacional de

Inmunización (PNI) chileno⁴, sigue teniendo gran impacto en la salud pública. Esto se refleja, en que el 89% de los casos registrados en 2019 requirió hospitalización y 90% de los fallecimientos en el periodo 2002-2019 se concentran en los menores de cinco años^{5,6}.

A raíz de los datos epidemiológicos y la ausencia de una guía ministerial para el manejo de esta patología, surge la inquietud de saber si el país ha implementado las estrategias de prevención primaria, secundaria y terciaria de tos ferina recomendadas a nivel internacional. En base a esto, la presente revisión bibliográfica tiene como objetivo principal comparar las estrategias de prevención de tos ferina establecidas a nivel nacional con las recomendaciones internacionales.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las plataformas Pubmed, Cochrane Library y Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), en relación a las estrategias de prevención de tos ferina. Para esto, se utilizaron los términos MeSH descritos en la Figura 1, filtrando aquellos artículos publicados en el periodo comprendido entre los años 2013 y 2023, y que correspondieran a revisiones sistemáticas, revisiones y meta análisis, con lo que se obtuvo un total de 625 artículos. Posteriormente, se sometieron a una revisión de títulos y resúmenes para excluir aquellos que estuvieran en idioma distinto a español o inglés, que no hablaran de estrategias prevención de tos ferina y/o estuvieran duplicados, obteniendo 60 artículos para lectura completa. Finalmente, se escogieron 37 artículos que se consideraron pertinentes en función de la pregunta de investigación.

Colombia, Perú, Australia e Inglaterra, utilizando términos de búsqueda libres.

RESULTADO

Descripción de la evidencia internacional de intervenciones

1. Prevención primaria

Dentro de las estrategias de prevención primaria se encuentran la promoción de salud, quimioprofilaxis, elementos de protección personal, aislamiento y vacunación. Esta última es capaz de reducir hasta 13 veces el riesgo de contraer tos ferina, y es una estrategia utilizada a nivel global⁷. Por lo tanto, es la intervención en la que se centran la mayoría de las recomendaciones.

Existen dos tipos de vacunas contra *B. pertussis*, las de bacteria viva inactivada o Whole-cell (wP), y las Acelulares (aP). Esta última se compone de diferentes antígenos del patógeno y es más segura que las wP, dado que excluye componentes no deseados como la endotoxina, que causa gran parte de los efectos adversos⁸. La inmunización con cualquier tipo de vacuna confiere protección contra la enfermedad, sin embargo, esta mengua más rápido con aP. Estas consideraciones han determinado que la mayoría de los países utilicen la vacuna aP para establecer un esquema de vacunación más seguro, con un mayor número de dosis para mantener su eficacia⁹⁻¹¹.

Desde la circulación de la vacuna contra *B. pertussis*, la mortalidad infantil por coqueluche se redujo en más de un 98% en países desarrollados y denota una progresiva disminución en lugares de bajos y medianos ingresos¹². Además, las tres primeras dosis de aP tienen una eficacia del 85% en la prevención de casos en la infancia^{8,13}. Por lo tanto, la OMS declara que la mejor forma de prevenir la morbilidad por coqueluche es mediante la inmunización, con la primera dosis administrada a las seis semanas de edad, otras dos dosis separadas por uno a dos meses, un refuerzo a los dos años y más dosis a lo largo de la vida dependiendo de los factores de riesgo personales¹⁴.

Gran parte de los países de América establecen un esquema primario de tres dosis a los dos, cuatro y seis meses de vida y dos refuerzos antes de los siete años, donde el mayor impacto se evidencia en los menores de un año que completan dicho esquema¹¹.

El embarazo es uno de los casos que requiere inmunización de refuerzo, ya que permite entregar un efecto protector postnatal a través de inmunización pasiva a los menores de seis semanas, que son la población más susceptible por no tener esquema de vacunación completa. Esta intervención se recomienda en todos los países, especialmente en aquellos con alta morbilidad infantil¹⁴, ya que es capaz de reducir hasta en un 90% el riesgo relativo de enfermedad y entre un 58-94% el riesgo de hospitalización en lactantes de hasta seis meses, sin

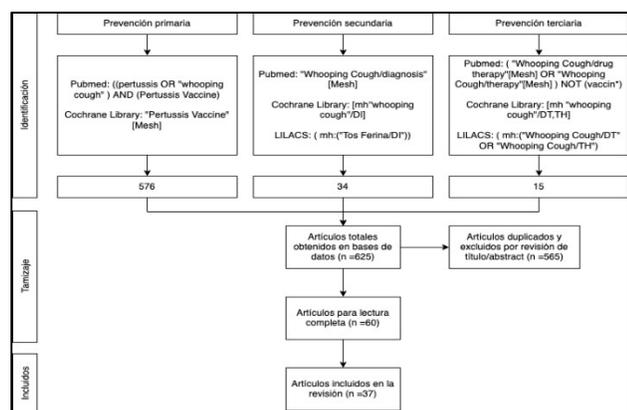


Figura 1. Flujograma estrategia de búsqueda y proceso de selección de artículos obtenidos de las plataformas Pubmed, Cochrane Library y LILACS.

Además, la información obtenida se complementó con literatura gris de fuentes como la Organización Mundial de la Salud (OMS), Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), y ministerios de salud de países como Chile (MINSAL), Argentina,

mayores complicaciones maternas o perinatales¹⁵⁻²².

La inmunización de refuerzo en adolescentes y adultos se ha vuelto otra medida preventiva contra la tos ferina, aunque la mayoría de los casos en este grupo son de carácter asintomático^{8,11}. Esto se conoce como estrategia capullo y nace como una forma de reducir las fuentes de infección en lactantes menores²³. Aunque no existe evidencia suficiente que justifique la implementación costo-efectiva de la vacunación de refuerzo en todos los adultos^{17,20,23,24}, algunos artículos resaltan la importancia de la intervención en los adultos mayores, que son el segundo grupo más vulnerable^{20,24}. Algunos países en los cuales se ha aplicado un refuerzo en adultos son Italia, Austria, Luxemburgo, Noruega y Alemania, donde se aplica una dosis cada 10 años^{20,25}.

Por último, la OMS y la Iniciativa Global de *Pertussis* (GPI) afirman que la vacunación del personal de salud, sobre todo de trabajadores de unidades pediátricas y maternidad²⁶⁻²⁹, permite reducir la transmisibilidad de la enfermedad tanto entre funcionarios del área de la salud como a pacientes de todos los grupos etarios, especialmente infantes^{26,30}, ahorrando costos económicos y de recursos humanos asociados a brotes nosocomiales³¹⁻³³. Esta intervención se aplica variablemente en distintos países, por ejemplo, EE.UU., Canadá, Australia, Países Bajos, Alemania y Reino Unido recomiendan la vacunación de todo el personal de salud, mientras que Austria, Finlandia, Noruega y Brasil solo han adoptado esta medida en funcionarios que están en contacto con recién nacidos y lactantes³¹.

2. Prevención secundaria. Métodos diagnósticos

a) Cultivo

Es el *gold estándar* debido a su especificidad (100%)^{34,35}, sin embargo, su sensibilidad es baja y variable según la fuente consultada (30-60%³⁶, 30-70%³⁷, <60%³⁸), ya que puede verse afectada por la labilidad de la bacteria, condiciones de recolección de la muestra, transporte, técnicas de aislamiento, administración previa de antibióticos y el estado de vacunación. Las muestras obtenidas desde la nasofaringe deben ser recolectadas dentro de las dos primeras semanas del comienzo de la tos, ya que posteriormente la sensibilidad disminuye^{37,39}. Los resultados tardan al menos una semana en estar disponibles, por lo cual su principal uso es en estudios de cepa, susceptibilidad antimicrobiana y en contexto de brotes³⁴.

b) Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (qPCR)

Es una técnica que cada vez toma mayor relevancia en el diagnóstico de tos ferina por su excelente sensibilidad (70-99%³⁷, 96-98%⁴⁰, ≤ 72%⁴¹) y especificidad (88-94%³⁷). Sus resultados están disponibles en uno o dos días, detecta la enfermedad

hasta cuatro semanas después del inicio del cuadro y su rendimiento no se ve afectado por la vacunación o antibioterapia^{37,39,42}. Las principales desventajas de esta técnica son su alto costo, limitada disponibilidad, el potencial de falsos positivos y que la mayoría de los ensayos qPCR para tos ferina aún no están estandarizados en los laboratorios clínicos^{34,36,43}. Por lo tanto, se recomienda complementar un qPCR con cultivo, especialmente en contexto de brotes.

c) Serología

Suele ser más útil en fase de convalecencia o para estudio retrospectivo de casos, donde el cultivo y la qPCR resultan negativos^{10,39}. Se recomienda el uso de serología de muestra única para medir títulos de IgG anti-toxina pertussis (IgG anti-PT), ya que es el anticuerpo más específico y sensible. No existe un valor de corte universal ni *kits* de prueba estandarizados^{37,38}. No se debe utilizar serología en lactantes por la interferencia de anticuerpos maternos y por su sistema inmune inmaduro, en individuos ≤ 10 años por la menor sensibilidad o en pacientes vacunados hace menos de un año, ya que no distingue entre anticuerpos inducidos por la vacuna o la infección^{38,42}.

d) Inmunofluorescencia Directa (IFD)

La IFD de muestras nasofaríngeas es un método simple y rápido que se basa en la visualización microscópica de anticuerpos fluorescentes dirigidos a *B. pertussis*⁴⁰. Actualmente no se recomienda su uso por su baja sensibilidad y especificidad, además de requerir personal experimentado^{10,38,39,42,44}.

e) Definición de caso confirmado por laboratorio según país

De acuerdo a la OMS, la confirmación por laboratorio de tos ferina puede hacerse a través de cultivo, PCR o serología (títulos de IgG anti-PT en una muestra única)³⁸. A pesar de esto, cada nación difiere en las técnicas implementadas para confirmar el diagnóstico de esta enfermedad. Por ejemplo, Inglaterra sigue lo estipulado por la OMS⁴⁵; Australia utiliza serología para medir títulos de IgG o IgA en muestras pareadas⁴⁶; y en EE.UU., Perú y Colombia, se considera que la confirmación del diagnóstico debe hacerse a través de cultivo o PCR⁴⁷⁻⁴⁹.

3. Prevención terciaria

a) Tratamiento sintomático

Las intervenciones estudiadas para el manejo sintomático de la tos en esta patología tienen escasa efectividad y potenciales efectos adversos, por lo que no se recomienda su uso⁵⁰.

b) Tratamiento antibiótico

Esta estrategia tiene como objetivo disminuir la transmisión, ya que no tiene efectos en la evolución de la enfermedad a menos que sea administrado en

la fase catarral⁴⁵. Los antibióticos de elección son los macrólidos, siendo la Azitromicina por cinco días el esquema de preferencia, seguido por siete días de Claritromicina en segunda línea y Eritromicina por siete a catorce como tercera opción. Este último está cada vez más en desuso por su posología y efectos adversos que determinan menor adherencia. En caso de intolerancia o contraindicación a macrólidos se recomienda el uso de Cotrimoxazol, excepto en neonatos^{41,51}.

Argentina y Colombia cuentan con guías ministeriales en relación al tratamiento antibiótico de esta infección, que se asemejan a las recomendaciones internacionales, ya que utilizan los mismos antibióticos y dosis. La diferencia está en la clasificación por grupos etarios, ya que en estas guías se clasifican en menor de un mes, entre uno y cinco meses, mayor o igual a seis meses y adultos^{47,52}.

c) Medidas de soporte mecánico y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)

La ventilación mecánica es una medida de soporte relevante cuando se inicia precozmente como método de protección pulmonar, ya que la hipoxia es un signo de mal pronóstico⁵³. Otra medida de rescate es la Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO), la cual solo es eficaz cuando se inicia previo a la instalación de hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca e hipoxemia, que se asocian a cerca de un 70% de mortalidad⁵⁴.

d) Terapias de leucorreducción

La hiperleucocitosis produce leucoestasis en la vasculatura pulmonar, que es típica de cuadros graves de coqueluche y contribuye al desarrollo de hipertensión pulmonar. La mortalidad en pacientes graves alcanza hasta un 75%, por lo cual las terapias de leucorreducción surgen como una alternativa para el manejo de pacientes graves basándose en la fisiopatología del cuadro⁵³. La leucorreducción puede realizarse a través de leucoféresis o exanguinotransfusión. La primera requiere un equipo y personal especializado, mientras que la segunda es de fácil ejecución, bajo costo y con escasas complicaciones⁵³.

Existen diversas publicaciones sobre terapias de leucorreducción en pacientes con tos ferina grave que reportan una reducción de la mortalidad a 28%. Estos hallazgos orientan a considerar las terapias de leucorreducción, principalmente la leucoféresis, como una alternativa terapéutica precoz en pacientes graves con leucocitosis extrema^{53,55}.

Descripción de las estrategias vigentes en Chile

1. Prevención primaria

a) Vacunación

El PNI 2023 establece un esquema primario de tres dosis de vacuna hexavalente a los dos, cuatro y

seis meses, junto a un refuerzo a los 18 meses y en etapa escolar (primero y octavo básico)⁴. Además, desde 2017 se incorpora un refuerzo desde la semana 28 de gestación.

La meta de cobertura en estos esquemas es de 95% para el esquema primario, 90% para los refuerzos y 80% para la dosis única en embarazadas. Los informes de cobertura entre los años 2017-2021 reportan las siguientes tendencias anuales⁵⁶:

- Primera y segunda dosis: > 95%.
- Tercera dosis: > 95% sólo en 2019.
- Primer refuerzo: > 90% sólo en 2019.
- Segundo refuerzo: > 90% hasta el 2019.
- Tercer refuerzo: > 90% sólo en 2018.
- Embarazadas: no alcanzó la cobertura objetivo.

2. Prevención secundaria

a) Métodos diagnósticos

La Circular "Alerta epidemiológica por aumento de casos de *Bordetella paraptussis* de 2023" define como caso confirmado aquel caso sospechoso con resultado positivo de PCR o cultivo, o que es contacto de un caso confirmado por laboratorio¹. A pesar de lo anterior, el 2021 casi un 30% de los casos fueron confirmados con criterio clínico. En aquellos casos confirmados por laboratorio, se utilizó principalmente qPCR (55%), seguido por serología (15%) y cultivo (5%)⁶.

3. Prevención terciaria

Chile no cuenta con una guía ministerial ni estudios actualizados de manejo de tos ferina, sin embargo, la última circular de vigilancia epidemiológica recomienda utilizar Azitromicina por cinco días como primera línea. Como segunda y tercera línea se usa Claritromicina y Eritromicina por siete días, respectivamente, pero también recomendando Cotrimoxazol como alternativa, excepto en lactantes menores¹.

DISCUSIÓN

Se ha visto que la vacunación contra *B. pertussis* es una de las medidas más efectivas en la disminución del riesgo de morbimortalidad a nivel mundial⁷. Múltiples estudios exponen el impacto positivo que genera la vacunación de distintos grupos específicos como lo son lactantes, adultos mayores, personal de salud y embarazadas^{8,13-15,22,31,33}.

A nivel nacional, la vacunación contra tos ferina ha logrado una amplia cobertura en los grupos de menores establecidos en el PNI⁵⁶. Además, en 2017 se incorporó una dosis de refuerzo en la semana 28 de gestación con el fin de generar inmunidad en los lactantes antes de sus tres primeras dosis. Sin embargo, este esquema de refuerzo aún no alcanza los niveles de cobertura objetivo, por lo que sería pertinente analizar las causas de baja cobertura de inmunización materna y promover intervenciones que las mejoren⁵⁶.

La literatura internacional ha descrito esquemas de inmunización del personal de salud para disminuir la transmisibilidad tanto entre funcionarios como a los pacientes, lo que disminuye los costos en salud asociados a brotes nosocomiales. Este modelo de vacunación ha sido aplicado eficazmente por distintos países, sin embargo, en el año 2012 se intentó aplicar una estrategia de vacunación al personal de salud en contacto con recién nacidos y lactantes a nivel nacional, que no logró la meta de cobertura esperada⁵⁷.

Dentro de las opciones diagnósticas más utilizadas a nivel internacional, la OMS estipula que la confirmación diagnóstica de tos ferina se puede hacer a través de cultivo, PCR o serología. Para la CDC la confirmación diagnóstica es similar, pero no incluye la serología. Sin embargo, al revisar las guías de países como EE.UU., Perú, Inglaterra, Australia y Colombia se puede observar que cada nación difiere en las técnicas diagnósticas implementadas. En la Circular "Alerta epidemiológica por aumento de casos de *Bordetella parapertussis*" de 2023 se estipula que los métodos diagnósticos para confirmar esta infección son el cultivo y PCR, lo que, al no estar protocolizado, difiere con los métodos diagnósticos utilizados en la práctica clínica a nivel nacional, ya que la serología es la segunda técnica más utilizada⁶. Sumado a lo anterior, en el año 2013 expertos de la CDC visitaron el Laboratorio de Bacteriología del Instituto de Salud Pública (ISP), para guiar las estrategias nacionales de prevención de tos ferina⁵⁸, lo que demuestra la intencionalidad de estructurar el diagnóstico y manejo de esta infección, lo que se contrapone con la falta de consenso y regularización de los métodos diagnósticos utilizados para la detección de casos a nivel nacional. Por lo tanto, en caso de seguir utilizando esta técnica a futuro, se debería establecer un protocolo a nivel país o reevaluar el cumplimiento de las recomendaciones de vigilancia.

Los esquemas antibióticos que se utilizan para tratar los cuadros de coqueluche en Chile siguen los lineamientos de diversas revisiones sistemáticas internacionales y de sus países vecinos. Por esto, tal como se mencionó previamente, llama la atención la ausencia de una guía clínica ministerial de coqueluche en Chile considerando la evidencia internacional respecto al tratamiento antibiótico y a los beneficios que entregan las nuevas tecnologías de manejo en casos severos, como son las medidas de soporte mecánico y terapias de leucorreducción. Por lo tanto, la estandarización del manejo de coqueluche en los distintos niveles de complejidad es un área potencial de trabajo a futuro.

La falta de investigaciones previas a nivel nacional y la ausencia de una guía ministerial que permita comparar las estrategias nacionales con las recomendaciones internacionales, son aspectos que pueden limitar los resultados y el análisis de esta

investigación. Por último, el priorizar artículos encontrados en plataformas de búsqueda más accesibles puede inducir un sesgo en los resultados obtenidos.

CONCLUSIÓN

La tos ferina sigue siendo una enfermedad causante de morbimortalidad, a pesar de ser inmunoprevenible y estar contemplada en el PNI. Esto hace fundamental que los profesionales de la salud sepan cuáles son las estrategias actuales para la prevención, diagnóstico y tratamiento de esta patología. A través de los resultados expuestos, se puede concluir que en Chile se implementan parcialmente las medidas de prevención recomendadas a nivel internacional, principalmente por la falta de estandarización del diagnóstico y manejo que debería ser aterrizado al contexto nacional mediante una guía clínica ministerial.

Finalmente, el equipo investigador considera que existe evidencia suficiente a nivel internacional que sustente el desarrollo de una norma ministerial para establecer las estrategias a emplear en los distintos niveles de prevención y de esta manera, estandarizar la atención de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud de Chile. Alerta epidemiológica por aumento de casos de *Bordetella parapertussis* [Internet]. Santiago: MINSAL; 2023 [citado el 28 de diciembre 2023]. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/07/ORD.2737-17-07-2023-ALERTA-EPIDEMIOLOGICA-POR-AUMENTO-DE-CASOS-BORDETELLA.pdf>
2. Yeh S, Mink CM. Pertussis infection in infants and children: Clinical features and diagnosis [Internet]. USA: UpToDate; 2023 [citado el 28 de diciembre 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pertussis-infection-in-infants-and-children-clinical-features-and-diagnosis>
3. Cornia P, Lipsky BA. Pertussis infection: Epidemiology, microbiology, and pathogenesis [Internet]. USA: UpToDate; 2022 [citado 28 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pertussis-infection-epidemiology-microbiology-and-pathogenesis>
4. Ministerio de Salud de Chile. Decreto 68 Exento: Modifica decreto N° 50 exento, de 2021, que dispone vacunación obligatoria contra enfermedades inmunoprevenibles de la población del país [Internet]. Santiago: MINSAL; 2022 [citado 25 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1171309&idParte=10301274>
5. Departamento de Estadísticas e Información de Salud. Datos abiertos: División de Planificación Sanitaria Subsecretaría de Salud Pública [Internet]. Santiago: MINSAL; 2024 [citado 29 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://deis.minsal.cl/#datosabiertos>

6. Ministerio de Salud de Chile. Informe Epidemiológico Coqueluche Año 2021 [Internet]. Santiago: MINSAL; 2021 [citado 21 de diciembre de 2023]. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/01/Informe-Coqueluche-2021.pdf>
7. Zerbo O, Bartlett J, Goddard K, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Acellular Pertussis Vaccine Effectiveness Over Time. *Pediatrics* [Internet]. 2019 [citado 18 de diciembre de 2023];144(1):e20183466. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3466>
8. Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 [citado el 13 de noviembre 2022]; Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001478.pub6>
9. Wilkinson K, Righolt CH, Elliott LJ, Fanella S, Mahmud SM. Pertussis vaccine effectiveness and duration of protection - A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* [Internet]. 2021 [citado el 11 de septiembre 2022];39(23):3120-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.04.032>
10. Havers FP, Moro PL, Hariri S, Skoff T. Pertussis. En: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* [Internet]. 14. a ed. USA: Public Health Foundation; 2021 [citado 16 de septiembre de 2021]. p. 239-54. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pert.html#clinical-features>
11. Gentile Á, Torres-Torreti JP, López-López P, Ulloa-Gutiérrez R. Cambios epidemiológicos y actualidades sobre vacunación contra Bordetella pertussis en Latinoamérica. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2021 [citado el 15 de octubre 2022];38(2):232-42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182021000200232>
12. Chow MYK, Khandaker G, McIntyre P. Global Childhood Deaths From Pertussis: A Historical Review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 2016 [citado el 10 de septiembre 2022];63(suppl 4):S134-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw529>
13. McGirr A, Fisman DN. Duration of Pertussis Immunity After DTaP Immunization: A Meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2015 [citado el 21 de agosto 2024];135(2):331-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1729>
14. World Health Organization. Pertussis [Internet]. Ginebra: WHO; 2024 [citado el 23 de octubre 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/pertussis>
15. Nguyen HS, Vo NP, Chen SY, Tam KW. The optimal strategy for pertussis vaccination: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials and real-world data. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 [citado el 10 de septiembre 2022];226(1):52-67.e10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.096>
16. Abu-Raya B, Maertens K, Munoz FM, Zimmermann P, Curtis N, Halperin SA, et al. The Effect of Tetanus-Diphtheria-Acellular-Pertussis Immunization During Pregnancy on Infant Antibody Responses: Individual-Participant Data Meta-Analysis. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [citado el 11 de septiembre de 2022];12:689394. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.689394>
17. Rivero-Santana A, Cuéllar-Pompa L, Sánchez-Gómez LM, Perestelo-Pérez L, Serrano-Aguilar P. Effectiveness and cost-effectiveness of different immunization strategies against whooping cough to reduce child morbidity and mortality. *Health Policy Amst Neth* [Internet]. 2014 [citado el 10 de septiembre 2022];115(1):82-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2013.12.007>
18. Furuta M, Sin J, Ng ESW, Wang K. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women - a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2017 [citado el 10 de septiembre 2022];17(1):390. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1559-2>
19. Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M, Hsia Y, Amirthalingam G, Heath PT, et al. Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2017 [citado el 11 de septiembre 2022];102(5):F456-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-312341>
20. Kandeil W, Atanasov P, Avramioti D, Fu J, Demarteau N, Li X. The burden of pertussis in older adults: what is the role of vaccination? A systematic literature review. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2019 [citado el 10 de septiembre 2022];18(5):439-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1588727>
21. Vygen-Bonnet S, Hellenbrand W, Garbe E, von Kries R, Bogdan C, Heining U, et al. Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado el 11 de septiembre 2022];20(1):136. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4824-3>
22. Kandeil W, van den Ende C, Bunge EM, Jenkins VA, Ceregido MA, Guignard A. A systematic review of the burden of pertussis disease in infants and the effectiveness of maternal immunization against pertussis. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2020 [citado el 10 de septiembre 2022];19(7):621-38. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1791092>
23. Squeri R, Genovese C. Immunogenicity and antibody persistence of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccination in adolescents and adults: a systematic review of the literature showed different responses to the available vaccines. *J Prev Med Hyg* [Internet]. diciembre de 2020 [citado el 10 de septiembre 2022];61(4):E530-41. Disponible en: <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.4.1832>
24. Xu J, Liu S, Liu Q, Rong R, Tang W, Wang Q, et al. The effectiveness and safety of pertussis booster vaccination for adolescents and adults: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019 [citado el 11 de septiembre de 2022];98(16):e15281. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000015281>
25. Gao H, Lau EHY, Cowling BJ. Waning Immunity After Receipt of Pertussis, Diphtheria, Tetanus, and Polio-Related Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis* [Internet]. 2022 [citado el 11 de

- septiembre 2022];225(4):557-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab480>
26. Heininger U. Vaccination of health care workers against pertussis: meeting the need for safety within hospitals. *Vaccine* [Internet]. 2014;32(38):4840-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.062>
 27. Haviari S, Bénét T, Saadatian-Elahi M, André P, Loulergue P, Vanhems P. Vaccination of healthcare workers: A review. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2015 [citado el 26 de diciembre 2023];11(11):2522-37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4685699/>
 28. World Health Organization. *Pertussis* vaccines: WHO position paper – August 2015 [Internet]. Ginebra: WHO; 2015 [citado el 28 de diciembre 2023]. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/242416/WE_R9035.PDF?sequence=1
 29. Forsyth KD, Tan T, von König CHW, Heininger U, Chitkara AJ, Plotkin S. Recommendations to control pertussis prioritized relative to economies: A Global Pertussis Initiative update. *Vaccine* [Internet]. 2018 [citado el 21 de agosto 2024];36(48):7270-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.028>
 30. Van den Hoogen A, Duijn JM, Bode LGM, Vijlbrief DC, de Hooge L, Ockhuijsen HDL. Systematic review found that there was moderate evidence that vaccinating healthcare workers prevented pertussis in infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 [Internet]. 2018 [citado el 11 de septiembre 2022];107(2):210-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apa.14124>
 31. Randi BA, Sejas ONE, Miyaji KT, Infante V, Lara AN, Ibrahim KY, et al. A systematic review of adult tetanus-diphtheria-acellular (Tdap) coverage among healthcare workers. *Vaccine* [Internet]. 2019 [citado el 24 de octubre 2022];37(8):1030-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.12.046>
 32. Maltezou HC, Ftika L, Theodoridou M. Nosocomial pertussis in neonatal units. *J Hosp Infect* [Internet]. 2013 [citado el 24 de octubre 2022];85(4):243-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2013.09.009>
 33. Sydnor E, Perl TM. Healthcare providers as sources of vaccine-preventable diseases. *Vaccine* [Internet]. 2014 [citado el 26 de diciembre 2023];32(38):4814-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.097>
 34. Centers for Disease Control and Prevention. *Pertussis* (Whooping Cough) [Internet]. USA: CDC; 2022 [citado el 10 de octubre 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pertussis/index.html>
 35. Rocha G, Soares P, Soares H, Pissarra S, Guimarães H. Pertussis in the Newborn: certainties and uncertainties in 2014. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2015;16(2):112-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2014.01.004>
 36. Jordan KS, Mackay P. A Case of Pertussis: What Emergency Health Care Providers Need to Know. *Adv Emerg Nurs J* [Internet]. 2015 [citado el 10 de octubre 2022];37(4):273-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/TME.000000000000078>
 37. Spector TB, Maziarz EK. Pertussis. *Med Clin North Am* [Internet]. 2013 [citado el 10 de octubre 2022];97(4):537-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.02.004>
 38. World Health Organization. *Pertussis*: Vaccine Preventable Diseases Surveillance Standards [Internet]. Ginebra: WHO; 2018 [citado el 11 de octubre 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/vaccine-preventable-diseases-surveillance-standards-pertussis>
 39. Nguyen VTN, Simon L. *Pertussis*: The Whooping Cough. *Prim Care* [Internet]. 2018 [citado el 10 de octubre 2022];45(3):423-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.05.003>
 40. Van der Zee A, Schellekens JFP, Mooi FR. Laboratory Diagnosis of *Pertussis*. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2015 [citado el 10 de octubre 2022];28(4):1005-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/CMR.00031-15>
 41. Machado MB, Passos SD. Severe *pertussis* in childhood: update and controversy - systematic review. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 2019 [citado el 5 de septiembre 2022];37(3):351-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2019;37;3;00006>
 42. Wirsing von König CH. Pertussis diagnostics: overview and impact of immunization. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2014 [citado el 21 de agosto 2024];13(10):1167-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1586/14760584.2014.950237>
 43. Nieves DJ, Heininger U. Bordetella pertussis. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016 [citado el 21 de agosto 2024];4(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ei10-0008-2015>
 44. Daniels HL, Sabella C. Bordetella pertussis (Pertussis). *Pediatr Rev* [Internet]. 2018 [citado el 10 de octubre 2022];39(5):247-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0229>
 45. Public Health England. Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England [Internet]. UK: Gob.uk; 2018 [citado el 12 de octubre 2022]. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/762766/Guidelines_for_the_Public_Health_management_of_Pertussis_in_England.pdf
 46. Australian Government Department of Health. *Pertussis* (whooping cough) – Surveillance case definition [Internet]. Australia; 2022 [citado el 12 de octubre 2022]. Disponible en: <https://www.health.gov.au/resources/publications/pertussis-whooping-cough-surveillance-case-definition>
 47. Instituto Nacional de Salud de Colombia. Protocolo de Vigilancia de Tosferina [Internet]. Colombia: Instituto Nacional de Salud; 2022 [citado el 19 de diciembre 2023]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/SitePages/Evento.aspx?Event=38>
 48. Centers for Disease Control and Prevention. *Pertussis* (Whooping Cough) (*Bordetella pertussis*) 2020 Case Definition [Internet]. USA: CDC; 2021 [citado el 11 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://hdc.services.cdc.gov/case-definitions/pertussis-2020/>
 49. Ministerio de Salud de Perú. Resolución Ministerial [Internet]. 2023 [citado el 19 de diciembre 2023].

- Disponibile en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/normas/normas_2023_06_155424.pdf
50. Wang K, Bettiol S, Thompson MJ, Roberts NW, Perera R, Heneghan CJ, et al. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 [citado el 21 de agosto 2024];2014(9):CD003257. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003257.pub5>
 51. Cimolai N. Pharmacotherapy for *Bordetella pertussis* infection. II. A synthesis of clinical sciences. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2021 [citado el 22 de octubre 2022];57(3):106257. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106257>
 52. Sociedad Argentina de Vacunología y Epidemiología. Información sobre coqueluche (tos convulsa o tos ferina) [Internet]. Argentina: SAVE; 2022 [citado el 26 de diciembre 2023]. Disponible en: https://save.org.ar/wp-content/uploads/2022/09/Cuadernillo-Coqueluche_12092022.pdf
 53. Taffarel P, Jorro Barón F, Bonetto G. Update on leukoreduction therapies as alternatives for the treatment of severe pertussis. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2015 [citado el 22 de octubre 2022];113(5):456-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/femspd/ftv074>
 54. Carbonetti NH. Pertussis leukocytosis: mechanisms, clinical relevance and treatment. *Pathog Dis* [Internet]. 2016 [citado el 22 de octubre 2022];74(7):ftw087. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw087>
 55. Sloan SR, Andrzejewski Jr C, Aqui NA, Kiss JE, Krause PJ, Park YA. Role of therapeutic apheresis in infectious and inflammatory diseases: Current knowledge and unanswered questions. *J Clin Apheresis* [Internet]. 2015 [citado el 21 de agosto 2024];30(5):259-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jca.21370>
 56. Ministerio de Salud de Chile. Coberturas preliminares [Internet]. Santiago: MINSAL; 2024 [citado el 9 de noviembre 2022]. Disponible en: <https://vacunas.minsal.cl/coberturas-preliminares/>
 57. Subsecretaría de Salud Pública. Estrategia de Vacunación 2012 para Control de Brote de Coqueluche en las regiones Metropolitana, Valparaíso y O'Higgins y Extensión de la estrategia en la región del Biobío [Internet]. Santiago: MINSAL; 2012 [citado el 13 de noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/ba4172062b180694e0400101650173d5.pdf>
 58. Instituto de Salud Pública de Chile. Instituto de Salud Pública de Chile fortalece la capacidad diagnóstica de la bacteria *Bordetella pertussis*, responsable de la enfermedad Coqueluche. [Internet]. Santiago: MINSAL; 2013 [citado el 15 de octubre 2022]. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/noticia/instituto-de-salud-publica-de-chile-fortalece-la-capacidad-diagnostica-de-la-bacteria-bordetella-pertussis-responsable-de-la-enfermedad-coqueluche/>