



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA  
LA ENFERMEDAD POR *Bordetella pertussis* EN MADRES  
Y SUS RECIÉN NACIDOS AL NACIMIENTO  
EN LA CIUDAD DE MÉXICO

TESIS

*Que para optar por el grado de:*

ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

*Presenta*

DRA. GEORGINA ELIZABETH FÉLIX BERMÚDEZ

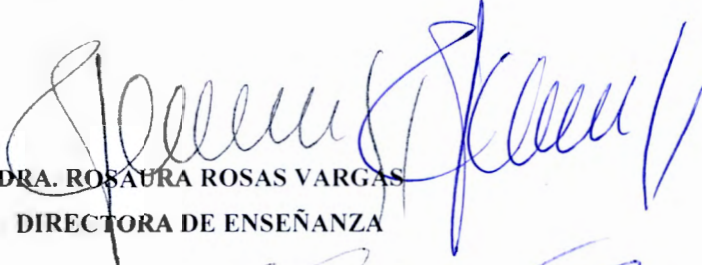
*Tutor de tesis:*

DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA



MÉXICO, D. F. *MAXI*



**SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA LA ENFERMEDAD POR  
*Bordetella pertussis* EN MADRES Y SUS RECIÉN NACIDOS AL NACIMIENTO EN  
LA CIUDAD DE MÉXICO**




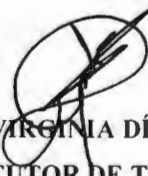
**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**




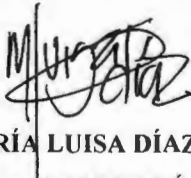
**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA Y  
TUTOR DE TESIS**



**DRA. IRMA VIRGINIA DÍAZ JIMÉNEZ  
COTUTOR DE TESIS**



**M. C. MARÍA LUISA DÍAZ GARCÍA  
TUTOR METODOLÓGICO**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a este gran Instituto Nacional de Pediatría, que me proporcionó vastos medios para mi formación académica, profesional y personal. Agradezco haberlo elegido y que me eligiera, no pudo haber sido mejor.

## CONTENIDO

	Páginas
I. Resumen .....	ii
II. Antecedentes .....	1
i. Etiología .....	2
ii. Manifestaciones clínicas.....	3
iii. Epidemiología .....	4
iv. Métodos diagnósticos.....	9
v. Tratamiento.....	10
vi. Costos de la tos ferina .....	10
vii. Medidas preventivas.....	12
viii. Vacunación universal.....	12
ix. Vacunación a adolescentes y adultos .....	13
x. Vacunación en la embarazada .....	15
xi. Estrategia Capullo.....	16
xii. Vacunación neonatal .....	16
xiii. Vacunación al personal de salud.....	16
xiv. Paso de anticuerpos transplacentarios .....	17
III. Justificación.....	17
IV. Objetivos.....	20
V. Clasificación de la investigación.....	20
VI. Material y métodos .....	20
VII. Análisis estadístico e interpretación de los datos .....	23
VIII. Consideraciones éticas .....	24
IX. Resultados .....	25
X. Discusión .....	28
XI. Referencias bibliográficas .....	30

# SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA *Bordetella pertussis* EN MADRES Y SUS RECIEN NACIDOS EN CIUDAD DE MEXICO

---

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** La infección por *Bordetella pertussis* es una enfermedad altamente contagiosa y potencialmente erradicable ya que el único reservorio conocido es el humano. Paradójicamente, ha presentado aumento en su incidencia en los últimos años, a pesar de ser prevenible mediante vacuna y de contar con adecuadas coberturas vacunales.

**JUSTIFICACIÓN:** Estudios preliminares señalan varias hipótesis para explicar este fenómeno, entre la que se destaca el hecho que la inmunidad decrece con el tiempo ( 5 a 10 años posterior a la última vacuna) y que pese a que el paso transplacentario de anticuerpos tipo IgG contra la toxina producida por el agente causal es eficiente, no se logra adecuada protección en el recién nacido, haciendo de ellos una población en riesgo de adquirir la infección, elevando la morbilidad y la mortalidad causada por la misma.

**OBJETIVO:** El presente estudio tiene como objetivo fundamental determinar la cantidad de anticuerpos IgG contra toxina *pertussis* presente en la sangre materna en el momento del parto y los anticuerpos IgG contra toxina *pertussis* presentes en el suero del recién nacido en ese mismo momento, para determinar con ello la eficiencia del paso transplacentario de los anticuerpos y definir de acuerdo a los niveles aceptados en la literatura médica que titulación de esos anticuerpos son protectores para el recién nacido.

**METODOLOGÍA:** El diseño de este estudio corresponde a un estudio transversal, observacional, con muestreo aleatorio simple, comparativo concurrente y homodémico, prolectivo. Las muestras fueron obtenidas tanto de la madre como del recién nacido a término que cumplieron con los criterios de inclusión, atendido en el Hospital General Dr Manuel Gea González y Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos durante el periodo de septiembre de 2013 a enero de 2014. El presente trabajo de tesis muestra los segundos

resultados preliminares, de manera adicional al trabajo de tesis de la dra. Ariana Huerta Martínez que describió los primeros resultados preliminares, en el año 2013 e incluyó 37 binomios. El proceso de la muestras se realizó en el laboratorio de Instituto Nacional de Pediatría. Para este estudio se captaron 32 binomios (madre e hijo).

Se analizó la seroprevalencia de anticuerpos contra *Bordetella pertussis* en ambas muestras. Considerándose mayor o igual a 100UI/ml dentro de niveles protectores.

**RESULTADOS:** En las titulaciones de anticuerpos contra *B. pertussis* en los recién nacidos hay un 59,9% por abajo de 5 UI/ml; 33.33 % con valores que oscilan entre 7,67 UI/ml y 94 UI, y 6.66% con valores >100 UI/ml (niveles protectores). En las madres hay un 63,3 % por debajo de 5 UI/ml, 26,66 % con valores de 8,68 a 94 UI/ml; un 6.66% con valores mayores de 100 UI/ml (niveles protectores). Las dos madres que mostraron titulación de anticuerpos protectores correlacionaron con anticuerpos protectores en sus recién nacidos.

La media de la titulación de anticuerpos contra *Bordetella pertussis* en los recién nacidos fue de 22,00 UI/dl, con una desviación estándar de 39,00. La media de la titulación de anticuerpos contra *Bordetella pertussis* en las madres fue de 18.95 UI/dl, con una desviación estándar de 40,85. En la prueba de *t* pareada, no se encontró diferencias estadísticamente significativas.

**CONCLUSIONES:** En estos segundos resultados parciales se demuestra que en 93% de los recién nacidos no existen niveles de anticuerpos contra toxina *pertussis* protectores, así mismo se demostró que existe paso transplacentario al producto, desde 2 de las madres con niveles de anticuerpos protectores contra toxina *pertussis*. Es necesaria una dosis de refuerzo en los adolescentes, así como en las mujeres embarazadas que garantice la protección contra tos ferina en el recién nacido.



## ANTECEDENTES

**ETIOLOGÍA:** *Bordetella pertussis* es un bacilo pleomórfico gram negativo, largo, no móvil, encapsulado, mide 0.2 a 1 um, es aerobio estricto. Tiene varios factores de virulencia, el más relevante es la toxina pertussis.<sup>(1-4)</sup>

**Toxina pertussis:** Se le atribuye la sintomatología y la generación de respuesta inmune específica contra la enfermedad. Las acciones relacionadas a la toxina *pertussis* son las siguientes:<sup>(1-5)</sup>

- Causa mayor susceptibilidad del epitelio respiratorio a ciertos mediadores químicos y agentes como la serotonina, endotoxina e infecciones virales y bacterianas.
- Genera un aumento en los leucocitos principalmente a expensas de linfocitos, puede inducir inclusive una reacción leucemoide con leucocitosis y linfocitosis conocida como reacción de *Pfeiffer*, puede presentarse desde el final de la fase catarral dura alrededor de 2 a 3 semanas. El fenómeno no se da por un aumento en la producción de los leucocitos en la médula sino por un reclutamiento de las células desde los reservorios extravasculares hacia la circulación. Hay un aumento tanto de linfocitos B como T, aumenta la mitosis de los linfocitos.
- Produce hiperinsulinemia e hipoglicemia, refractarias al efecto de la adrenalina.
- Estimula la producción de interleucina 4 (IL-4) e inmunoglobulina E (IgE), relacionado con reacciones de hipersensibilidad.
- Inhibe la función fagocítica de los leucocitos.
- Sensibiliza a las células miocárdicas con reducción del gasto cardiaco y la presión arterial.
- Contribuye a la adhesión por parte de la bacteria al epitelio respiratorio.
- Es inmunogénica, la infección natural genera anticuerpos protectores que se incrementan desde la tercera semana de la enfermedad y confieren protección por 5 a 15 años.<sup>(6)</sup>
- Forma parte de todas las vacunas acelulares y sus anticuerpos son un marcador de inmunidad contra la enfermedad.<sup>(7,8)</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

A continuación se resume los periodos clínicos en que se divide la enfermedad.<sup>(6)</sup>

Tabla 1: Periodos clínicos en infección por *Bordetella pertussis*.

Periodo	Duración	Síntomas y signos característicos
Período de incubación.	7 a 10 días, de 4 a 21 días.	Asintomático
Periodo catarral.	7 a 14 días.	Coriza, rinorrea, obstrucción nasal, lagrimeo, hiperemia conjuntival, tos leve e inespecífica que se torna más severa. Ausencia de fiebre o esta es de bajo grado. Mayor contagiosidad. En lactantes excesivo lagrimeo, rinorrea hialina.
Período paroxístico.	2 a 4 semanas.	Accesos de tos paroxística, disneizante, cianozante, emetizante con estridor inspiratorio similar al canto de un gallo. Un dato característico es que el paciente entre los accesos de tos se encuentra asintomático. En el RN o lactante menor puede presentar apneas como única manifestación. Los paroxismos de tos pueden acompañarse de bradicardia principalmente en el lactante. Puede haber epistaxis. La tosferina es una enfermedad afebril. Es contagioso hasta la segunda o tercera semana de este periodo. En adolescentes y adultos el cuadro puede ser atípico, indistinguible de un cuadro catarral de etiología viral. En lactantes se observan paroxismos de tos, ocasionalmente con bradicardia y cianosis.
Periodo convalescente	Semanas a meses.	Recuperación gradual, a veces se puede presentar nuevos accesos de tos si hay otra infección respiratoria. Ausencia de fiebre o bajo grado de esta.

La tos ferina es más grave en menores de seis meses de vida, en particular los pretérmino y aquellos que no han sido vacunados. La tasa de letalidad es cercana a 1% en quienes tienen menos de dos meses de vida y menos de 0.5% en los pequeños de dos a 11 meses de edad. (4-6).

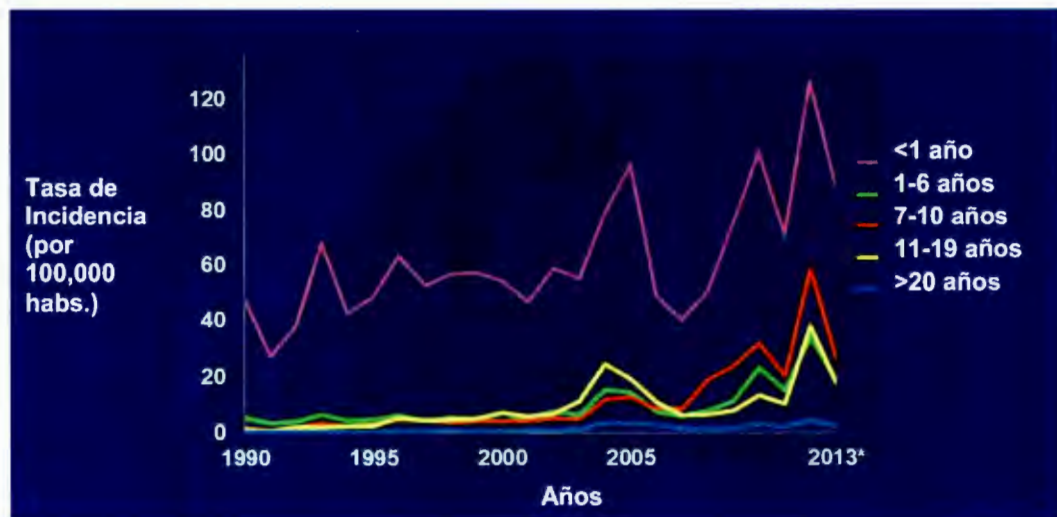


## EPIDEMIOLOGIA

Los seres humanos son los únicos hospederos conocidos de *Bordetella pertussis*. La transmisión se hace por contacto muy cercano con gotas pequeñas en aerosol emitidas por los enfermos. La tos ferina surge en forma endémica, con brotes epidémicos cada tres a cinco años. Es altamente transmisible, con una tasa de ataque del 80% a los contactos susceptibles. Una fuente importante de contagio de niños susceptibles (no vacunados o parcialmente inmunizados con una o dos dosis), lo constituyen los niños o adolescentes y los adultos, quienes pueden presentar un cuadro catarral o ser portadores asintomáticos (el estado de portador es transitorio). Los factores que modifican la duración de la transmisión de la enfermedad son: edad, estado vacunal, episodio previo de tos ferina y terapia antimicrobiana apropiada. La administración de macrólidos disminuye o interrumpe la transmisión de la tosferina, el cultivo nasofaríngeo se negativiza después de cuatro a cinco días de tratamiento antimicrobiano, pero no modifica la evolución de la enfermedad.<sup>(1,2,5,9)</sup>

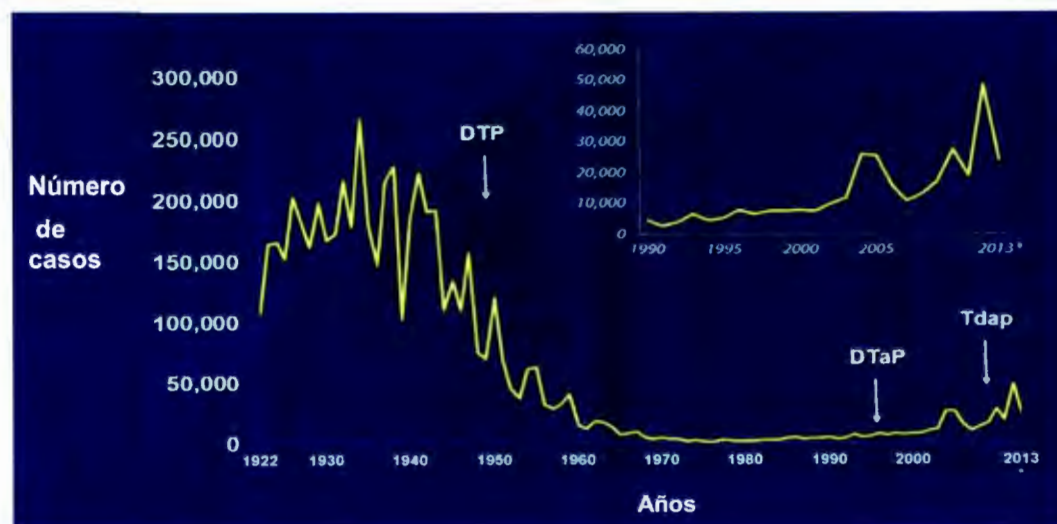
De acuerdo a la información de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que en forma global la tosferina constituye la quinta causa de muerte por enfermedades prevenibles por vacunación, representa el 11% de las muertes en menores de 5 años de edad, precedida por el *Streptococcus pneumoniae* con el 28%, sarampión 21%, rotavirus 16% y *Haemophilus influenzae tipo b* con el 15%. En el mundo se estima que hay 20 a 40 millones de casos anuales de tosferina en menores de 5 años, de los cuales 200 000 a 400 000 fallecen, aproximadamente el 90% de las muertes ocurren en los países en vías de desarrollo, en niños menores de 2 meses.<sup>(10)</sup> Antes de la introducción de la vacuna de células enteras contra *B. pertussis* se reportaban 200.000 casos anualmente en Estados Unidos. La inmunización redujo las tasas de enfermedad y en 1976 la incidencia de tos ferina llegó al nadir de 1010 casos reportados. No obstante a partir de la década de los 90 se observó un aumento sustancial en el número de casos reportados, es así que en 2004 hubo 25 827 casos, con una incidencia de 8,9 x 100000. Está bien establecido que pese a las altas coberturas vacunales en niños la tos ferina continúa siendo un problema de salud pública en muchos países como Argentina, Australia, Canadá, Italia, Japón, Holanda, Suiza y Estados Unidos.<sup>(2,10-13)</sup>

Gráfica 1. Incidencia mundial de Tos ferina por grupo de edad: 1990-2013



Fuente: CDC, Enfermedades Nacionales Notificables. Sistema de Vigilancia y Sistema Suplementario de Vigilancia de Tos ferina 1922-1934, reportes del Servicio de Salud Pública, Estados Unidos. \*Datos estimados

Gráfica 2. Casos Reportados de Tos ferina en Estados Unidos. 1922-2013.



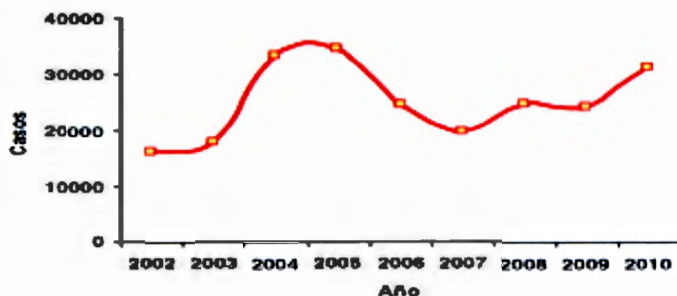
Fuente: CDC, Enfermedades Nacionales Notificables. Sistema de Vigilancia y Sistema Suplementario de Vigilancia de Tos ferina 1922-1934, reportes del Servicio de Salud Pública, Estados Unidos.

Las graficas 1 y 2 evidencian el aumento en la incidencia de tos ferina reportada en Estados Unidos, desde el año 1922 hasta el año 2013, los < 1 año quienes se encuentran en mayor riesgo de enfermedad severa y muerte continuan teniendo tasas elevadas, los escolares de 7 a 10 años continuan contribuyendo a una proporción significativa de los casos reportados; Se reportaron 1 010 casos en 1976 con un repunte de 25 827 casos en 2004. <sup>(14)</sup> Así mismo se observa un incremento en la incidencia especialmente en los adolescentes y los adultos jóvenes. Después de la introducción de la vacuna contra Bordetella pertussis en 1940 cuando la cuenta de casos excedía 100,000 casos por año, se reportó un decline dramático a tan solo 10,000 casos en 1965. Durante los años 80` los reportes de tos ferina comenzaron a incrementar gradualmente, y para el año 2013 más de 24,000 casos fueron reportados a nivel mundial.

El aumento en la incidencia en los adolescentes y adultos jóvenes ha llevado también a un aumento en la incidencia de la enfermedad en los lactantes susceptibles, ya que actúan como reservorio, en un estudio se investigaron los contactos de 95 casos índice en lactantes con tosferina, en total fueron 404 los contactos investigados y se encontró que la fuente de infección fueron los padres en un 55%, los hermanos en un 16%, tíos en 10%, los amigos y primos en un 10%, los abuelos en un 6% y las niñeras de medio tiempo en un 2%. <sup>(16)</sup>

La Organización Mundial de la Salud estima que anualmente ocurren entre 20 a 40 millones de casos y entre 200 y 400 mil muertes, 90% de ellas en países en desarrollo. La tasa de letalidad en países en desarrollo puede llegar hasta un 4% en los menores de 12 meses. En las Américas, la OPS estima la ocurrencia anual de 20 a 30 mil casos; en el periodo 2000-2010 se notificaron un total de 226,185 casos, los cuales, independientemente de la alerta emitida por la OPS, iniciaron a incrementarse a partir de 2007 en la Región.

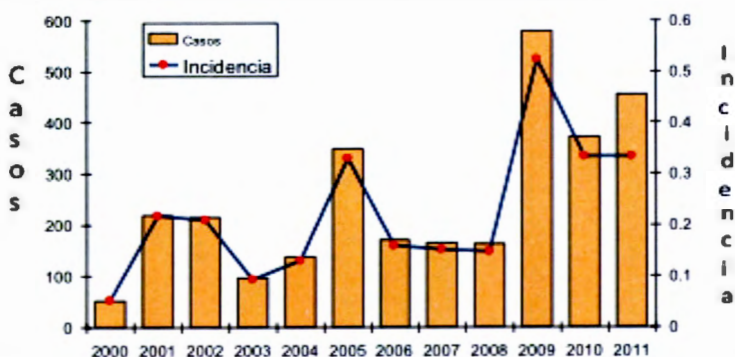
Gráfica 3. Casos de Tos ferina en América: 2002-2010



Fuente: SINAVE, Sistema de vigilancia de Tos ferina . \*Incidencia por 100000 hab.

En México el comportamiento es más irregular, quizá relacionado con el subregistro, pero también se observa una tendencia a aumentar la incidencia<sup>(4,10,17,18)</sup> . Durante el periodo 2000 a 2011 la tos ferina muestra un patrón osilatorio similar al observado en otros países, con exacerbaciones cada tres a cinco años, una de ellas en 2009 con 579. Para 2010 se presentó un decremento para aumentar a 455 casos en 2011 (incremento de 19%) y 422 casos en 2013. Este ultimo aumento debe tomarse con reserva, ya que fue a partir del año 2011 cuando se implementó el diagnóstico mediante PCR que cuenta con una mayor sensibilidad y especificidad que el método por cultivo; el 16% de los casos fue identificado mediante dicha técnica. Durante el 2011 los estados más afectados fueron Sonora (61 casos y tasa de 2.39 por 100,000 habitantes), Nuevo León (75 e incidencia de 1.65), Tamaulipas (46 casos y tasa de 1.41), Chiapas (47 e incidencia de 1.02) y Jalisco (43 casos y tasa de 0.60). Estas entidades concentraron 60% de los casos del país.

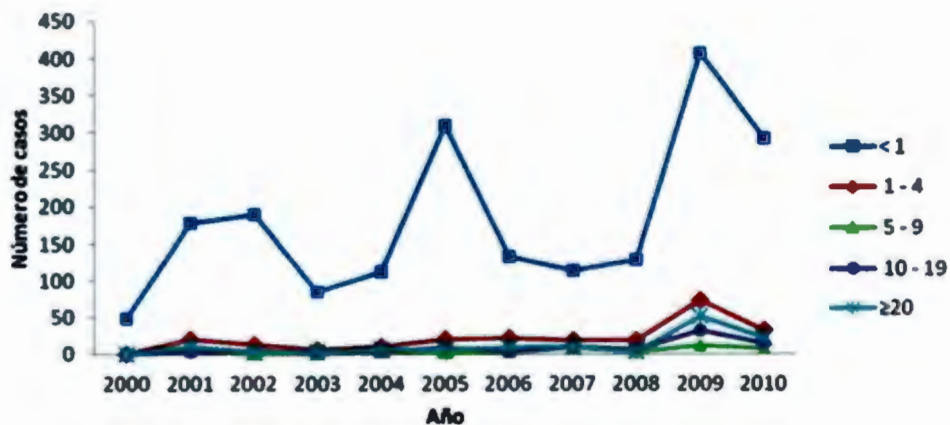
Gráfica 4. Casos e Incidencia de Tos ferina, México, 2000-2011



Fuente: SINAVE, Sistema de vigilancia de Tos ferina . \*Incidencia por 100000 hab.

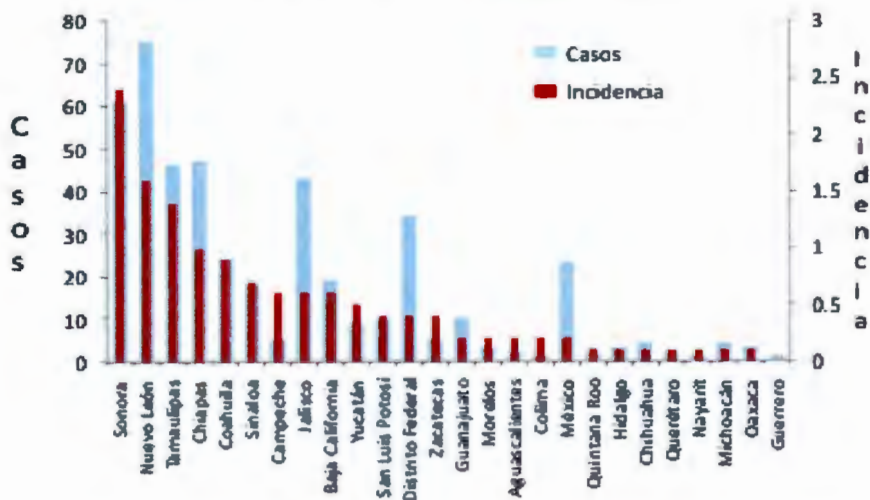


Gráfica 5. Distribución por edad de casos de tos ferina en México 2000-2010.



Fuente: SINAVE, Sistema de vigilancia de Tos ferina

Gráfica 6. Casos e Incidencia\* de tos ferina por Estado. México 2011.



Fuente: SINAVE/DGE/S.S Sistema de Vigilancia de Tos ferina. \* Por 100 mil hab.



Tabla 2: Tosferina en menores de 5 años en México desde 1996 a 2009.

Año	Número de casos
1996	23
1997	202
1998	167
1999	75
2000	49
2001	199
2002	204
2003	92
2004	124
2005	331
2006	155
2007	134
2008	148
2009	579
2010	90
2011	426
2012	350
2013	374

Fuente: SINAVE, sistema de vigilancia de Tos Ferina, México.

Como se ve en las gráficas hay un aumento en la incidencia en general, pese a tener coberturas vacunales por encima del 85%, con un desplazamiento hacia la población joven: adolescente y adulto joven. Actualmente existe una tasa nacional 422 casos de tos ferina por 100,000 habitantes en México, presentándose el 81% de los casos en <1 año de vida. Se han propuesto varias explicaciones para este fenómeno:

a) *Bordetella pertussis* es bacteria altamente contagiosa con una tasa de ataque del 80% al 90% (1-6, 9, 19,20).

- b) Perfil subóptimo de inmunogenicidad de las vacunas: Las vacunas aunque tienen una protección cercana al 90% con el esquema completo, se ha evidenciado que la inmunidad decrece con el tiempo, se considera que proporcionan inmunidad por 5 a 10 años. <sup>(1-3,17-30)</sup>.
- c) Inmunidad decreciente en adolescentes y adultos: Las manifestaciones clínicas que pueden variar desde un estado de portador asintomático hasta padecer la enfermedad, la cual puede manifestarse de forma atípica. La inmunidad conferida por la infección natural es de 3 a 5 años <sup>(1-3,26,27, 31-38)</sup>.
- d) Porque se tiene una vigilancia intensificada de esta enfermedad. <sup>(1-3,9,20,27,39)</sup>.
- e) Mejora de las técnicas de diagnóstico <sup>(1-3,6,9,20,27,40, 41)</sup>.
- f) Mayor conciencia de la enfermedad, que lleva a una consulta precoz y a un diagnóstico oportuno. <sup>(1-3,9,27)</sup>.
- g) Porque la bacteria ha cambiado con el tiempo y de alguna forma ha logrado evadir la respuesta inmunológica que se genera por la vacuna. <sup>(42,43)</sup>
- h) Esquemas incompletos de vacunación por edad o por retraso en la aplicación de vacunas <sup>(1-3,9,19,26,27,39,44-55)</sup>.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Para el cultivo de *B. pertussis* se necesita utilizar un aplicador de Dacrón (treftalato de polietileno) o alginato cálcico y medios especiales de cultivo como Regan-Lowe o Bordet-Gengou fresco. La sensibilidad del cultivo es 3% a 5%. <sup>(1,4-6,9,26)</sup>.

La prueba de inmunofluorescencia directa (*direct immunofluorescence*) de secreciones nasofaríngeas tiene sensibilidad 55% al 65% y especificidad del 85% <sup>(4-6,9)</sup>

Métodos de amplificación de DNA, como la reacción en cadena de polimerasa hecha en muestras nasofaríngeas y en cultivos. <sup>(4-6,9)</sup>.

El diagnóstico serológico de la tosferina posee sensibilidad y especificidad satisfactorias cuando se obtiene una muestra de suero de fase aguda y en la convalecencia para la determinación de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) contra la toxina *pertussis*, otros autores han utilizado además otros antígenos (como hemaglutinina filamentosa) pero se ha documentado que estos son menos específicos. <sup>(1,4-6,25,54-58)</sup>.

En este estudio se utilizó para la determinación de IgG contra toxina *pertussis* por el método de ELISA. Es un método que detecta anticuerpos Ig G contra la toxina *pertussis*,

usando toxina *pertussis* nativa y altamente purificada proveniente de la cepa *Tohama*; la toxina *pertussis* solo es producida por la *Bordetella pertussis* evitando así las reacciones cruzadas con *Bordetella parapertussis*. De acuerdo con las recomendaciones internacionales, se informa en unidades internacionales UI/ml. La reproducibilidad del test fue investigada para determinar el coeficiente de variación (CV) intra-ensayo e inter-ensayo usando 3 sueros. El coeficiente de variación intraensayo está basado en 20 determinaciones y el coeficiente de variación interensayo está realizado en 4 determinaciones, en 6 diferentes corridas individuales. Se detecta de forma directa los anticuerpos contra este antígeno que están circulantes en el plasma del paciente.<sup>(58)</sup>

Se midió la reactividad cruzada de este test con diferentes enfermedades infecciosas, no se encontró reacción cruzada, se utilizaron antígenos de adenovirus, *Chlamydia pneumoniae*, citomegalovirus, cápside de virus de Epstein barr, *Helicobacter pylori*, Herpes simple 1, influenza A, influenza B, sarampión, parotiditis, *Mycoplasma pneumoniae*, parainfluenza, parvovirus B-19, virus sincitial respiratorio, rubeola, toxoplasma gondii, varicela-zoster y *Yersinia enterocolitica*.

Los resultados de este test se interpretan como sigue: < 100 UI/dl: Negativo, y > o igual 100 UI/dl positivos.

### **TRATAMIENTO:**

Los niños menores de seis meses de vida necesitan hospitalización para recibir medidas de apoyo y corregir la apnea, la hipoxia, los problemas de la alimentación y otras complicaciones. <sup>(1,3,4,5,6,26)</sup>.

El tratamiento antibiótico es con macrólidos: estolato de Eritromicina 40 a 50 mg/kg de peso al día, ingerido en cuatro tomas x 14 días o Azitromicina dihidratada 10 a 12 mg/kg al día, por vía oral en una dosis durante cinco días o la Claritromicina 15 a 20 mg/kg al día, por vía oral en dos fracciones, durante siete días. <sup>(1,3,4,5,6,26)</sup>.

### **COSTOS DE LA TOS FERINA:**

La iniciativa global "Pertussis" ha realizado varios cálculos, basados en la literatura existente, de los costos directos e indirectos de la enfermedad. Los costos directos son

aquellos que dependen directamente de la utilización de recursos en salud para atender la enfermedad, incluye costos de hospitalizaciones, de consultas médicas, de traslados, de laboratorios y de medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad. Los costos indirectos son aquellos que ocurren como consecuencia de la enfermedad, pero que no implican uso directo de los recursos en salud, en estos costos se incluyen los días laborales que se pierden por llevar el niño al médico, los costos de los días laborales perdidos en los adultos hospitalizados y los costos en que incurren los padres o cuidadores al faltar al trabajo por tener un niño enfermo en el hospital o en la casa.<sup>(59)</sup>

Los cálculos de costos en tosferina son variables, dependen del país donde se hagan, de la edad de los pacientes y de las variables analizadas, en un informe de costos estimados en Alemania, se encontró que un caso no complicado de tosferina produce costos directos de 210 Euros (US \$257), cuando el caso requiere hospitalización se incrementan los costos directos hasta 1700 Euros (US \$2084). La neumonía relacionada con infección por *Bordetella pertussis* incrementa aún más los costos directos hasta 3940 Euros (US \$ 4830) y si el caso se complica con encefalopatía el costo se estima en 5170 Euros ( US \$ 6337).<sup>(59)</sup> Los costos varían con la edad de los pacientes, siendo más alto en los lactantes, en un estudio hecho en Estados Unidos estimo los costos directos de la tosferina en US \$ 2822 (€2302) para lactantes ( 0-23) meses, US \$308 (€251) para niños (2-12 años), US \$254 (€207) para adolescentes (13-18 años) y US \$181 (€148) para adultos (19 años y mayores)<sup>(59)</sup>.

Hay menos estudios que han evaluado los costos indirectos de la enfermedad, pero se infiere que son elevados dado lo prolongado de la enfermedad y los días laborales perdidos en los padres de niños con tosferina o en los adultos que padecen la infección. Un estudio prospectivo que analizo los costos de la infección por *pertussis* en 69 familias (87 individuos con tos ferina) en una comunidad de Nueva York, se encontró que los padres perdían en promedio 6 días de trabajo (rango 1 a 35 días) para cuidar al niño enfermo, para estos padres los costos relacionados con los días laborales perdidos fue de US \$ 767 (€626) por familia.<sup>(59)</sup> Un estudio más reciente hecho en Estados Unidos halló que los adultos tenían costos no médicos significativamente más altos (\$447) que los adolescentes (\$155). De los adolescentes 83% perdieron una media de 5.5 días de escuela (rango 0.4-32 días), y



el 61% de los adultos enfermos perdieron una media de 9.8 días de trabajo (rango 0.1-180 días). La inclusión del costo de días laborales o escolares perdidos incrementa los costos a \$320 por caso en adolescentes y \$1400 por caso en adultos <sup>(59)</sup>.

### **MEDIDAS PREVENTIVAS:**

- Atención de personas expuestas
- Contactos del círculo familiar y otros de tipo cercano

**Vacunación.** Se debe vacunar a los contactos que no tengan esquema de vacunación completo. Se aconseja un refuerzo de Tdap a los adolescentes y adultos jóvenes. <sup>(5,60)</sup>

**Quimioprofilaxis.** Para todos los contactos cercanos del paciente se recomienda la administración de macrólidos con la misma dosis ponderal y duración que la indicada para el tratamiento del caso <sup>(1,3-6,26)</sup>.

Las personas que han estado en contacto con un sujeto infectado deben ser vigiladas con gran detenimiento en busca de síntomas de vías respiratorias durante 21 días después del último contacto con el sujeto infectado. <sup>(4,5)</sup>

### **OTRAS MEDIDAS PREVENTIVAS**

**VACUNACIÓN UNIVERSAL:** Las vacunas de células enteras de pertussis (DwPT) conjugada con toxoide tetánico y diftérico se han utilizado para prevenir la enfermedad en los niños desde 1940. Los efectos locales y sistémicos son comunes y se consideran demasiado reactogénicas para ser usadas en adultos. En los países donde se usa este tipo de vacuna, sola o combinada con Hib, Hepatitis B o polio IM, se ha utilizado tradicionalmente un esquema de tres dosis antes del año, generalmente a los 2m, 4m, 6m (se recomienda iniciarlo después de las 6 semanas, no antes), con un refuerzo al año de tercera dosis (18 meses) y otro refuerzo entre los 4 años y 6 años (5 años). La protección con 3 dosis para Tos ferina es del 90% aproximadamente, su mayor inconveniente es la reactogenicidad, presentándose fiebre 40°C en las primeras 48 hrs. sin otra causa entre 1x 330 dosis a 1 x 3000 dosis, episodios de hipotonía - hiporreactividad en las primeras 48 hrs entre 1x 1750 dosis a 1x10000 dosis, llanto incontrolable >3hrs en las primeras 48 hrs entre 1 x 100 dosis a 1 x 2000 dosis y convulsiones con o sin fiebre en las primeras 48 hrs entre 1 x 1750 dosis a 1 x 14000 dosis <sup>(1-3,5,8,9,10,21,28-30,39,60,61)</sup>.



Con el objetivo de proveer una protección comparable con la vacuna de células enteras, pero con menos efectos adversos se crearon las vacunas acelulares (aP), que fueron autorizadas para su uso en niños en los Estados Unidos, en la década de los 90. Estas vacunas se encuentran combinadas con toxoide tetánico y diftérico (DaPT) y esta a su vez se encuentra combinada con vacuna de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), polio IM y/o hepatitis B. El esquema de vacunación es igual al de células enteras. En México forma parte de la cartilla nacional de vacunación y se coloca como parte de la vacuna pentavalente, combinada con Hib y polio IM (DaPT + Hib + polio tipo Salk) y se recomiendan 3 dosis antes del año a los 2 meses, 4 meses y 6 meses, con un refuerzo a los 2 años y 4 años. (4,5,8,10,21,28,60).

Estas vacunas acelulares utilizan varios antígenos purificados de *Bordetella pertussis*, varían tanto en el número de antígenos que utilizan como en la cantidad de los mismos de acuerdo al laboratorio fabricante (cuadro 5), todos contienen al menos toxina pertussis (TP) y hemaglutinina filamentosa (HAF), y pueden contener pertactina (Ptn) y aglutinógenos (fimbrias 1 y 3). Estas vacunas han demostrado ser seguras en niños, con efectos adversos reportados en menor incidencia que con la de células completas, se han encontrado las siguientes razones de momios (Odds ratio) que evidencian una menor incidencia, por ende una acción protectora de la vacuna acelular cuando se compara con la vacuna celular, para los siguientes efectos secundarios: Celulitis (OR: 0,15), fiebre mayor de 38°C (OR: 0,07), fiebre mayor de 39°C (OR: 0,09), convulsiones (OR: 0,17), síndrome hipotónico-hiporeactividad (OR: 0,31). (5,21,28,60,62).

**VACUNACIÓN EN ADOLESCENTES Y ADULTOS:** Con ambos tipos de vacunas la protección decrece luego de 5 a 10 años, lo cual se ha considerado una de las razones por las cuales se ha incrementado la enfermedad, por esta razón se desarrolló en el año 2004 una vacuna acelular con una cantidad reducida de toxoide diftérico y de componentes de la *B. pertussis* (para disminuir la reactogenicidad) y ha sido aprobada por la FDA para su utilización en adolescentes y adultos (TdaP). (Cuadro 5). No obstante los estudios no han determinado aún la duración de una dosis de TdaP, se estima que se requieren refuerzos posteriores para mantener una protección adecuada. (1,3,8,9,17,25,26,28,31,33,34,60).

Tabla 3: Vacunas acelulares contra *Bordetella Pertussis*

Nombre comercial.	Laboratorio fabricante.	Composición antigénica DaPT					
		TP (mcgr)	HAF (mcgr)	Pertactina (mcgr)	Fimbrias 2-3 (mcgr)	TD (uf)	TT (uf)
Triacel	Sanofi	10	5	3	5	8	12,5
Quadracel (DaPT + poliovirus)	Sanofi	20	20	3	5	8	12,5
Actacel (DaPT + Hib)	Sanofi	20	20	3	5	8	12,5
Infanrix (DaPT + polio + Hib)	Glaxo.	25	25	8	-	8	12,5
Infanrix hexa (DaPT + polio + Hib + Hep B).	Glaxo	25	25	8	-	8	12,5
Pediacel (DaPT + polio + Hib)	Sanofi	20	20	3	5	8	12,5
Pentaxim (DaPT + polio + Hib).	Sanofi	25	25	-	-	8	12,5
Adacel	Sanofi	2,5	5	3	5	2	5
Boostrix	Glaxo	8	8	2,5		2	5

Existen 2 presentaciones comerciales de vacuna para adolescentes y adultos, Adacel (Sanofi Pasteur), y Boostrix (Glaxo Smith Kleane ) ambas están aprobadas por la FDA. Adacel está aprobada para personas de 11 a 64 años de edad y Boostrix está aprobada para personas entre 10 y 64 años. La ACIP recomienda que los adolescentes de 11 a 12 años reciban un refuerzo de Tdap en vez del refuerzo de Td. Los adolescentes entre 13 y 18 años quienes no han recibido Tdap pueden recibir una dosis independiente si ya recibieron refuerzo con Td, aunque se aconseja un intervalo de 5 años entre estas dosis, para disminuir reacciones locales, la ACIP no ha definido aun ese intervalo mínimo, ese intervalo puede ser menor de 5 años si se considera necesario proteger contra *B. pertussis*. (1,3,5,8,9,25,26,28,31,33,34,60).

La ACIP recomienda que los adultos entre 19 y 64 años de edad reciban una dosis de TdaP para reemplazar una dosis de Td en el esquema de refuerzos. Esta vacuna puede ser dada en un intervalo menor a 10 años si se considera necesario inmunizar contra Pertussis. <sup>(60)</sup>.

### VACUNACIÓN EN LA MUJER EMBARAZADA:

Como se mencionó anteriormente se considera que hay un eficiente paso transplacentario de anticuerpos, pero existe controversia acerca de la posibilidad de vacunar a las mujeres gestantes con TdaP. <sup>(48,55,63)</sup>.

Mooi et al <sup>(48)</sup> recomienda la vacunación materna en el tercer trimestre, fundamentado en el hecho que la vacuna ha demostrado ser segura para la madre, que la vacunación materna ofrece ventajas dado que se trata de población cautiva, lo cual facilita lograr buenas coberturas vacunales; que ha probado ser una estrategia efectiva en enfermedades como el tétanos, difteria, infección pneumocócica y por *Haemophilus influenzae tipo b*. La vacunación materna debe proteger al neonato hasta los 7 meses, edad para la cual se espera ya haya completado las 3 dosis del esquema básico. Se ha demostrado que la vacuna es segura en el embarazo y los efectos secundarios son leves y transitorios. <sup>(5,33,39,48,55,60,63)</sup>.

Existen estudios contradictorios acerca de la posibilidad que la vacunación materna interfiera con la producción posterior de anticuerpos contra las vacunas colocadas al lactante. <sup>(5,19,48,51,55,60,63)</sup>.

El 30 a 40% de los recién nacidos que adquieren tos ferina, son contagiados de la madre. El Center for Disease Control and Prevention (CDC) ahora recomienda que la mujer embarazada reciva la vacuna contra Bordetella pertussis acelular para adolescentes y adultos (Tdap) durante cada embarazo. Esto reemplaza la recomendación original que decía que la madre embarazada debería adquirir la vacuna solo si no la había recibido antes. Esta recomendación nueva es avalada por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos. El mejor momento de vacunar durante el embarazo es de la 27ª a la 37ª Semana de gestación, debido a que los anticuerpos protectores son altos alrededor de 2 semanas después de aplicada la vacuna, por lo que entre más tardía sea la aplicación durante la gestación, mayor será la protección en el recién nacido.



### **ESTRATEGIA CAPULLO:**

La ACIP recomienda la vacunación con Tdap a los adolescentes y adultos que va a estar en contacto con un recién nacido, se recomienda que la dosis se aplique 1 mes antes del contacto. Con ello se busca impedir que los adolescentes y adultos se contagien de la bacteria, logrando con esto disminuir la infección en el recién nacido. Hasta la fecha no se ha determinado el impacto de vacunar a las madres sobre los títulos del recién nacido; un estudio previo demostró paso de anticuerpos al neonato a través de la leche materna, pero no se ha encontrado que esos niveles sean protectores, posiblemente por los títulos bajos de la madre, ya que la inmunidad decrece con el tiempo <sup>(1-3,5,6,9,16,48,60,63,64-67).</sup> Se postula la posibilidad que si se incrementan los títulos de anticuerpos en la madre, estos pasen a través de la leche materna a su hijo, logrando títulos mayores en el lactante como sucede con otra infecciones <sup>(66,67)</sup>

### **VACUNACIÓN NEONATAL:**

Se ha estudiado en los últimos años la posibilidad de aplicar vacuna de pertussis acelular al recién nacido, los primeros estudios fueron desalentadores, ya que se encontró que al aplicar la vacuna acelular de pertussis en forma combinada se disminuían los anticuerpos contra otros componentes de la vacuna, especialmente contra Hib, por un fenómeno de inmunotolerancia. <sup>(1,3,19,26,51,68,69).</sup>

Estudios posteriores utilizando solo el componente acelular de pertussis, en los cuales se ha vacunado al recién nacido entre los 2 y 5 días de vida ha demostrado ser segura, con una baja reactogenicidad cuando se compara con una dosis de Hepatitis B. Los pacientes que recibieron vacuna acelular de pertussis al nacimiento han demostrado tener una mayor respuesta inmunológica a los 3 meses de edad, para todos los antígenos contenidos en la vacuna. También se ha observado que el riesgo de muerte por infección por *B. pertussis* se ve reducido por la aplicación de esta dosis. <sup>(1,3,26,68,69).</sup>

### **VACUNACION PARA EL PERSONAL DE SALUD:**

La ACIP recomienda que todo el personal de salud que trabaje con niños menores de 5 meses deben recibir una dosis de refuerzo de Tdap. <sup>(1,3,5,60,70).</sup>

## PASO DE ANTICUERPOS TRASPLACENTARIOS:

La Ig G materna es transportada a través de la placenta por proceso activo, mediado por receptores, logrando protección a los recién nacidos. En general altas concentraciones de IgG se han relacionado con protección a más largo plazo. Hay estudios que demuestran que el grado de transporte de la Ig G es dependiente de la duración de la gestación. En el primer trimestre es poco su transporte, así, de la semana 17 a 22 la IgG fetal es el 10% de la Ig G materna y a la semana 28 a 32 llega a ser 50%, determinado por cordocentesis. El incremento en las concentraciones de IgG fetal entre las 29 y 41 semanas de gestación es el doble del que sucede entre las 17 y 28 semanas de gestación. <sup>(19,54,55,71,72)</sup>.

Además de la edad gestacional, el título de Ig G materna es un predictor importante del título de anticuerpos del tipo IgG en el neonato. <sup>(19,53,54,55)</sup>. En los recién nacidos de término, la concentración de IgG al nacimiento es usualmente más alta que la concentración de anticuerpos maternos. <sup>(19,53,54,55)</sup>.

Se ha demostrado que la relación de transferencia de anticuerpos para determinados antígenos (Difteria, tétanos, toxina pertussis, hemaglutinina filamentosa, pertactina y fimbrias) son más bajas en neonatos pretérmino (0.53, 0.83, 0.64, 0.65, 0.66 y 0.69 respectivamente) que en los neonatos a término (1.18, 1.89, 1.30, 1.37, 1.20 y 1.12 respectivamente). La razón promedio de transferencia de todos los anticuerpos contra los antígenos mencionados fue 0,67 en neonatos pretérmino y 1.34 en neonatos a término. <sup>(19,53,54,55)</sup>.

Otro estudio demostró un título de anticuerpos contra toxina pertussis, en promedio, de 14 unidades de ELISA, un valor 2,9 veces mayor que el obtenido en el suero materno, sugiriendo que los anticuerpos contra toxina pertussis son transportados activamente a través de la placenta. <sup>(1-,3,9,19,26,27,39,44-55,71,72)</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

Antes de 1940 la infección por *Bordetella Pertussis* ocupaba uno de los primeros lugares como causa de morbilidad y mortalidad, especialmente en los menores de 5 años. Con el desarrollo de la vacuna de células completas (wP) en 1940 y su posterior aplicación masiva junto con la vacuna de difteria y tétanos (DwPT) se logró un descenso en la incidencia



mundial de la enfermedad, teniendo como cifra mínima la alcanzada en 1976, con solo 1100 casos reportados en USA. En los años 90 s se introdujo la vacuna acelular de pertussis (aP), la cual se encuentra combinada con toxoide tetánico y diftérico (DTaP), o con Haemophilus influenzae tipo b, Hepatitis B y polio inactivada, formando diferentes vacunas tetravalentes, pentavalentes o hexavalentes que forman parte de los esquemas básicos de muchos países. La razón que motivo la introducción de dicha vacuna fue los efectos adversos que se han documentado con la vacuna de células completas, la efectividad de las 2 vacunas es similar. Pese a tener buenas coberturas vacunales y al hecho que la vacuna es eficiente (90% de protección con las 3 dosis) se ha visto un aumento en todo el mundo en los casos de infección por *B. pertussis*, en USA en 2004 se reporto una cifra similar de casos a la de 1959, afectando especialmente a los menores de 5 meses y los adolescentes y adultos jóvenes.<sup>(1-6,9,26)</sup>.

Se han planteado múltiples hipótesis para justificar este hecho a saber:

a). *Bordetella Pertussis* es una bacteria altamente contagiosa con una tasa de ataque del 80% a 90%.<sup>(1-6, 9, 19,20)</sup>.

b). Perfil subóptimo de inmunogenicidad de las vacunas: Las vacunas aunque tienen una protección cercana al 90% con el esquema completo, se ha evidenciado que la inmunidad decrece con el tiempo, se considera que proporcionan inmunidad por 5 a 10 años.<sup>(1-3,17,19-30)</sup>.

c). Inmunidad decreciente en adolescentes y adultos: La disminución de los anticuerpos ocasiona que los adolescentes y adultos jóvenes se conviertan en reservorios de la bacteria, con manifestaciones clínicas que pueden variar desde un estado de portador asintomático hasta padecer la enfermedad, la cual puede manifestarse de forma atípica. Se ha visto un incremento de la incidencia hasta 10 veces, el 38% de todos los casos suceden en adolescentes.<sup>(1-3,26,27, 31-38)</sup>.

d). Porque se tiene una vigilancia intensificada de esta enfermedad.<sup>(1-3,9,20,27,39)</sup>.

e). Porque ha mejorado las técnicas de diagnóstico, este es cada vez más preciso.<sup>(1-3,6,9,20,27,40, 41)</sup>.

f). Porque hay mayor conciencia de la enfermedad, que lleva a una consulta precoz y a un diagnóstico oportuno.<sup>(1-3,9,27)</sup>.

g) Porque la bacteria ha cambiado con el tiempo y de alguna forma ha logrado evadir la respuesta inmunológica que se genera por la vacuna. <sup>(42,43)</sup>.

h) Mayor susceptibilidad en los menores de 5 meses porque ellos aún no tienen la edad para terminar su esquema básico y el paso transplacentario de anticuerpos, aunque es eficiente, no logra niveles protectores para el recién nacido dado los bajos títulos en la madre. (1-3,9,19,26,27,39,44-55).

La mayoría de los datos que muestran este perfil epidemiológico proviene de países desarrollados, pero los pocos estudios publicados en Latinoamérica sugieren un panorama similar, aunque se observa una gran dificultad por el subregistro y la poca sospecha de la enfermedad. <sup>(10)</sup>.

Estudios en países desarrollados muestran un adecuado paso de anticuerpos maternos, pero un bajo título en las madres, lo que ha llevado a plantear alternativas como vacunación a los adolescentes, adultos jóvenes, durante la gestación o en el puerperio inmediato o incluso vacunar al recién nacido para lograr una mejor protección antes de los 5 meses. (1-3,9,19,26,27,39,44-55).

En países en vías de desarrollo no se han elaborado muchos estudios de seroprevalencia y aunque se podría intuir un comportamiento similar a los países desarrollados, este debe ser comprobado por estudios que incluyan población específica, máximo si de estos estudios se derivan conclusiones que pueden tener un impacto en las decisiones acerca de la salud pública, como incluir una nueva vacuna en el calendario de vacunación, o modificar la edad y el número de dosis de las mismas. <sup>(10,12,13,17,19,44-47,55)</sup>.

Esta es la razón del presente estudio, determinar el comportamiento seroepidemiológico de las madres y sus recién nacidos en ciudad de México, que sirvan de base para poder tomar las decisiones que lleven a una disminución en la incidencia de esta enfermedad. Los resultados beneficiaran a toda la población mexicana, así como a los mismos participantes en el estudio, que conocerán su estado inmunológico y podrán tomar individualmente medidas como aplicación de vacunas para disminuir su riesgo de adquirir infección por *B. pertussis* y de transmitirla a sus recién nacidos.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar el título de anticuerpos Ig G contra la Toxina *pertussis* en madres con embarazo a término y en sus recién nacidos en el momento del parto.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Determinar el paso transplacentario de anticuerpos Ig G contra Toxina *Pertussis* de las madres a sus recién nacidos.
2. Determinar el porcentaje de madres y recién nacidos con títulos protectores y no protectores de Ig G de Toxina *Pertussis* al momento del nacimiento.
3. Conocer el comportamiento de los títulos de Ig G de Toxina *pertussis* por grupos etarios maternos.

### **HIPÓTESIS**

Hay un adecuado paso transplacentario de anticuerpos entre la madre y el hijo, con una relación hijo-madre  $> 1$ , pero los títulos maternos y del recién nacido son bajos y no logran niveles protectores, el 20% de las madres y sus hijos tienen niveles de anticuerpos positivos en el momento del parto.

### **CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

Se trata de un estudio transversal, observacional, con muestreo aleatorio simple, comparativo concurrente, homodémico y prolectivo.

### **MATERIALES Y MÉTODOS:**

Durante el periodo de estudio, se captaron 32 binomios (madre e hijo), entre las pacientes que ingresaron a sala de partos del Hospital General Dr. Manuel Gea González y Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, se explicó el estudio y se llenó el formato de consentimiento informado.

Se tomó una muestra de sangre venosa a la madre de 5 ml, y una muestra de sangre del cordón de 3 ml al recién nacido, ambas en tubo seco. Se rotularon. Se permitió la retracción del coágulo por 30 minutos a temperatura ambiente, se centrifugó la muestra a 3500 rpm durante 15 minutos, se separó en un tubo limpio y seco el suero obtenido y se identificó, y se congeló inmediatamente a -20 °C. Se recolectaron las muestras y se enviaron al INP en hielo seco, previamente identificadas y una relación de dichas muestras, se entregaron en el laboratorio de virología, donde se conservó el suero congelado a -20 C hasta el día en que se procesó. El día del proceso se descongeló el suero, se calibró el espectrofotómetro, se diluyó la muestra de suero 1:101 en buffer, se colocó el reactivo, leyéndose a 450nm y se obtuvo el resultado en unidades internacionales, siendo <100 UI/ml negativo, y  $\geq 100$  UI/ml positivo.

**Criterios de inclusión:**

1. Mujeres embarazadas en trabajo de parto a término (37- 41.6), tanto vaginal como cesárea, que acudieron al Hospital General Dr. Manuel Gea González y Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos durante el periodo de estudio.
2. Recién nacidos a término nacidos en el Hospital General Dr. Manuel Gea González y Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, durante el periodo de estudio, cuya madre fue incluida en el estudio.
3. Consentimiento informado firmado por la madre.

**Criterios de exclusión:**

1. Binomio con complicaciones obstétricas tales como sangrado, desprendimiento placentario, placenta previa, sufrimiento fetal agudo, oligoamnios, polihidramnios, hipertensión inducida por el embarazo, embarazo múltiple, fiebre materna en las últimas 72 horas.
2. Madres con antecedente de alcoholismo, farmacodependencia, uso de medicamentos inmunosupresores, inmunodeficiencias tanto congénitas como adquiridas.
3. Madres con tos de más de 15 días durante la gestación o con diagnóstico de tosferina durante el embarazo.
4. Recién nacidos que hayan requerido maniobras de reanimación en sala de partos, con Apgar al minuto menor de 7.



### Ubicación del estudio:

El estudio se llevó a cabo en el Hospital General Dr. Manuel Gea González y Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, las muestras fueron procesadas en el laboratorio de virología del instituto nacional de pediatría.

Tabla 4. Variables de estudio

Variable	Tipo de variable		Escala de medida.
Edad materna	Cuantitativa (Numérica)	Continua	Años.
Nivel socioeconómico.	Cualitativa (Categoría)	Ordinal	Bajo, medio, alto
Escolaridad materna.	Cualitativa (Categoría)	Ordinal	Ninguno, primaria incompleta, primaria completa, secundaria incompleta, secundaria completa, universitario y postgrado.
Antecedente de vacunación materna con DPT en la infancia.	Cualitativa (Categoría)	Nominal	Si con cartilla, si sin cartilla, No, No sabe.
Antecedente de vacunación con TdaP en la adolescencia o la edad adulta.	Cualitativa (Categoría)	Nominal	Si con cartilla, si sin cartilla, No, No sabe.
Antecedente de haber padecido tos ferina.	Cualitativa (Categoría)	Nominal	Si, No, No sabe.
En caso afirmativo de la pregunta previa: Tiempo transcurrido entre el padecimiento de la enfermedad y el parto.	Cuantitativa (Numérica)	Continua	Años.
Ha sido contacto de un caso probable de tos ferina en el último año.	Cualitativa (categoría)	Nominal	Si, No.
En caso afirmativo a la pregunta anterior. ¿Recibió profilaxis con macrólidos (eritromicina, claritromicina o azitromicina) en el último año.	Cualitativa (categoría)	Nominal	Si, No.



Número de gestaciones.	Cuantitativa (Numérica)	Discreta	Numero de gestaciones.
Duración del trabajo de parto.	Cuantitativa (Numérica)	Continua	Horas.
Vía del parto.	Cualitativa (Categoría)	Nominal	Vaginal o por cesárea.
Edad gestacional obstétrica.	Cuantitativa (Numérica)	Continua	Semanas.
Edad gestacional por examen físico neonatal.	Cuantitativa (Numérica)	Continua	Semanas.
Sexo del recién nacido.	Cualitativa (categoría)	Ordinal	Masculino, femenino.
Peso al nacer.	Cuantitativa (Numérica)	Continua	Gramos.
Niveles séricos contra Toxina <i>Pertussis</i> (TP) en la madre.	Cuantitativa	Continua	UI/ml
Niveles séricos contra Toxina <i>Pertussis</i> (TP) en el recién nacido.	Cuantitativa	Continua	UI /ml

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

**Tamaño de la muestra:** 32 binomios madre-recién nacido.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Univariado. En las variables cualitativas: Nivel socioeconómico, escolaridad materna, antecedente de vacunación contra Bordetella pertussis en la infancia, antecedente de vacunación contra Bordetella Pertussis (TdaP) en la adolescencia o la edad adulta antecedente de haber padecido tosferina, antecedente de contacto con algún caso probable de tosferina en el último año, antecedente de haber recibido profilaxis, vía del parto, sexo del recién nacido. Se verán las frecuencias simples, y se reportarán sus porcentajes.

En las variables cuantitativas continuas: Tiempo transcurrido entre el cuadro de tosferina y el parto, número de gestaciones, duración del trabajo de parto, edad gestacional obstétrica, edad gestacional por examen físico neonatal, niveles séricos contra toxina *pertussis* en la madre, niveles séricos contra toxina *pertussis* en el recién nacido. Se verá su distribución: media, moda, desviación estándar y la proporción de paso de anticuerpos de la madre a su hijo. Mediante la prueba T pareada se calculará si se encuentran diferencias significativas

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

De acuerdo con el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, artículo 17, se considera que el presente estudio es una investigación de RIESGO MÍNIMO. Los investigadores participantes en el estudio se comprometen como lo dictan las normas de ética del ejercicio de la medicina a respetar la confidencialidad de los datos obtenidos. El material que se utilizó para la toma de las muestras de sangre, se encontraron de acuerdo a las normas y procedimientos institucionales, que cumplen estándares nacionales e internacionales en esa materia.

**Por tratarse de una investigación de riesgo mínimo, en mujeres puérperas y sus recién nacidos se llenó previamente la hoja de consentimiento informado.**

## RESULTADOS

Se ingresaron 32 binomios (madre y recién nacido). Las madres tuvieron su embarazo a término con edad gestacional entre 37 a 41.6 semanas, resuelto tanto vía vaginal como vía cesárea, atendidas en el Hospital General Dr. Manuel Gea González y en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, durante el periodo comprendido de Septiembre 2013 a enero 2014.

La edad materna osciló entre 15 y 34 años de edad, las madres reportaron un nivel socioeconómico bajo y medio. La escolaridad materna variaba, sin ninguna preparación (6%), nivel medio (83%), hasta nivel universitario (10%). Ninguna de las madres recuerda el antecedente de vacunación con DPT en la infancia, y ninguna de las madres presentó su cartilla de vacunación. Declaran no tener antecedente de vacunación con TdaP en la adolescencia o en la edad adulta. El 100% de las madres niega haber padecido tos ferina, así como haber sido contacto de un caso probable de tosferina en el último año.

Se observaron 6 titulaciones positivas, 2 de ellas detectadas en 2 madres y 4 en recién nacidos. Sin embargo 2 de los 4 recién nacidos con títulos protectores de anticuerpos contra toxina *pertussis* positivos (140 y 129 UI/ml) fueron productos de madres con títulos no protectores (17.59 y 87 UI/ml), lo cual es explicado por un mal manejo de las muestras con error al etiquetarlas, ya que para que pueda ocurrir el paso transplacentario de inmunoglobulina G, los niveles en la madre deben ser superiores a los del recién nacido ya que el paso transplacentario es mediante un proceso selectivo intracelular que depende de las concentraciones totales de IgG materna.<sup>74</sup> Estos 2 binomios se excluyen del análisis estadístico presentado en este trabajo.

La media de la titulación de anticuerpos contra *Bordetella pertussis* en los recién nacidos fue de 22.01 UI/dl, con una desviación estándar de 39. La media de la titulación de anticuerpos contra *Bordetella pertussis* en las madres fue de 18,96 UI/dl, con una desviación estándar de 40,85.

Tabla 5. Tabla de contingencia de titulaciones de anticuerpos contra toxina *pertussis* en la madre y el Recién nacido.

**Tabla de contingencia MADRE/RN \* Resultado**

		Resultado		Total
		negativo	positivo	
MADRE/RN	Recuento	28	2	30
	RN % RN	93,3%	6,7%	100,0%
	% del total	46,7%	3,3%	50,0%
	Recuento	28	2	30
	Madre % MADRES	93,3%	6,7%	100,0%
	% del total	46,7%	3,3%	50,0%
Total	Recuento	56	4	60
	% de MADRE/RN	93,3%	6,7%	100,0%
	% del total	93,3%	6,7%	100,0%

Tabla 6. Media y desviación estándar de titulación de anticuerpos de *B.pertussis*.

**Estadísticos de grupo**

	MADRE/RN	Número muestras	Media UI/ml	Desviación estándar. UI/ml	Error de la media
UI/ ml	Recién Nacido	30	22,01	39,004	7,121
	Madre	30	18,96	40,858	7,460

Las 2 madres que mostraron titulación de anticuerpos protectores correlacionaron con anticuerpos protectores en sus recién nacidos, así mismo, las titulaciones no protectoras en los recién nacidos se correlacionaron con titulaciones no protectoras en la madre. Se realizó una prueba de *t* pareada, para saber si la media estimada del grupo de madres comparado con el grupo de recién nacidos mostraban diferencias estadísticamente significativas, no se encontraron diferencias.

En cuanto a la tabla 8 y 9 de frecuencias de títulos de anticuerpos podemos observar que en los recién nacidos hay un 59.9 % por abajo de 5 UI/ml; 33.33 % con valores que oscilan entre 7,67 UI/ml y 94 UI, y 6.66% con valores >100 UI/ml. En las madres hay un 63,3 % por debajo de 5ui/dl, 26,66 % con valores de 8,68 a 94 UI/ml; un 6.66% con valores mayores de 100 UI/ml.



Tabla 7. Frecuencias de titulaciones de *B. pertussis* en las madres en UI/ml

		Frecuencia	Porcentaje (%)	% Válido	% Acumulado
Válidos	0.5	16	53,3	53,3	53,3
	5	3	10	10	63,3
	8	2	6,6	6,6	69,9
	12	2	6,6	6,6	76,6
	19	1	3,3	3,3	79,9
	21	1	3,3	3,3	83,3
	28	1	3,3	3,3	86,6
	46	1	3,3	3,3	89,9
	94	1	3,3	3,3	93,3
	108	1	3,3	3,3	96,6
	185	1	3,3	3,3	100
	Total	30	100,0	100,0	100

Tabla 8. Frecuencias de titulaciones de *B. pertussis* en recién nacidos en UI/ml

		Frecuencia	Porcentaje (%)	% Válido	% Acumulado
Válidos	0.5	16	53,3	53,3	53,3
	5	2	6,6	6,6	59,9
	7	1	3,3	3,3	63,2
	10	2	6,6	6,6	69,9
	12	1	3,3	3,3	73,3
	22	1	3,3	3,3	76,6
	28	1	3,3	3,3	79,9
	49	1	3,3	3,3	83,3
	57	1	3,3	3,3	86,6
	82	1	3,3	3,3	89,9
	94	1	3,3	3,3	93,3
	129	1	3,3	3,3	96,6
	136	1	3,3	3,3	100
	Total	30	100,0	100,0	100,0

## DISCUSIÓN

El presente, es el reporte de resultados parciales, de 32 binomios madre-recién nacido y de sus muestras sanguíneas. El 100% de las madres que participaron en el estudio, no contaban con cartilla de vacunación, y no recuerdan antecedente vacunal de DPT en la infancia, así como tampoco Tdap durante la adolescencia ni durante el embarazo.

Se observaron 4 recién nacidos con anticuerpos protectores contra toxina *pertussis*, en 2 de ellos no existe correlación con las titulaciones maternas, por lo que se excluyen del análisis estadístico. En los 2 recién nacidos restantes con anticuerpos protectores, se observa una correlación con las titulaciones de sus madres, lo cual es consistente con los hallazgos reportados en el estudio realizado por Gonik y Puder en el año 2005, en 101 muestras de cordón umbilical, y maternas pareadas, obteniendo una alta correlación entre la cantidad de anticuerpos maternos y sus recién nacidos.<sup>47</sup> Así mismo se reproduce lo encontrado en el estudio de Healey et al. en el año 2004, donde se midieron anticuerpos contra toxina *pertussis*, mediante técnica de ELISA en 61 muestras de cordón umbilical y maternas pareadas, demostrando una transferencia transplacentaria activa ( $p < 0.001$ ) de anticuerpos, además observaron la disminución de anticuerpos a la edad de 2 meses.<sup>75</sup>

En los estudios de Gall et al, en el año 2011, han comparado los niveles de anticuerpos contra las 5 proteínas de *B. pertussis* en muestras de cordón umbilical de neonatos nacidos de madres que recibieron Tdap durante la gestación o de madres que no fueron vacunadas, encontrando significativas concentraciones de anticuerpos contra toxina *pertussis* ( $p < 0.001$ ), hemaglutinina filamentosa ( $p = 0.002$ ), pertactina ( $p < 0.001$ ) y fimbrias 2,3 ( $p < 0.001$ ).<sup>73</sup> Estos datos muestran una evidencia de que las mujeres no se encuentran vacunadas contra *B. pertussis* por lo cual es importante vacunar a la mujer embarazada con vacuna acelular contra tos ferina para prevenir la enfermedad en la infancia temprana.

Si analizamos la frecuencia de títulos de anticuerpos, podemos observar que tanto en los recién nacidos, como en las madres, el mayor porcentaje se encuentra menor a 5 UI/dl. Esto se traduce a que no hay adecuadas titulaciones de anticuerpos contra *Bordetella Pertussis*

en las madres embarazadas que le confieran a sus recién nacidos un paso de anticuerpos con titulaciones protectoras. Haciendo de esta última población la más susceptible a enfermedad grave por *Bordetella Pertussis*. Tal como lo demuestra el estudio realizado en Holanda por Nooitgedagt en 2009, donde se encontró una baja seroprevalencia de anticuerpos protectores (menor a 20 UI/dl) en la mayoría de las mujeres al momento del parto.<sup>76</sup>

Con estos segundos resultados preliminares se evidencia la necesidad administrar una dosis de vacuna acelular contra *Bordetella Pertussis* en las embarazadas, para disminuir la prevalencia de la enfermedad en dicha población, así como su transmisión a los recién nacidos, por lo tanto para lograr realizar recomendaciones formales, se propone continuar con este estudio con la meta de muestras establecidas a fin de lograr poder estadístico adecuado, y posteriormente realizar un ensayo clínico controlado para medir anticuerpos contra toxina *pertussis* en recién nacidos y sus madres inmunizadas o no con Tdap.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9(3):201-11.
2. Bamberger ES, Srugo I. What is new in pertussis?. *Eur J Pediatr* 2008; 167(2):133-9.
3. Raguckas SE, VandenBussche HL, Jacobs C, Klepser ME. Pertussis resurgence: diagnosis, treatment, prevention, and beyond. *Pharmacotherapy* 2007; 27(1):41-52.
4. Torales AN, Gómez D, Pérez JC. Tos ferina. En: González N, Torales AN, Gómez D. *Infectología clínica pediátrica*. 8 ed. México: Mc Graw Hill 2010 p 150-161.
5. American Academy of Pediatrics. Tos ferina. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009: 641-656.
6. Long S, Edwards K. *Bordetella pertussis* (Pertussis) and Other Species. En: *Principles and practice of pediatric infectious diseases*, 3 ed. Saunders Elsevier 2008.
7. Taranger J, Trollfors B, Lagergard T, Sundh V, Bryla DA, Schneerson R, Robbins JB. Correlation between pertussis toxin IgG antibodies in postvaccination sera and subsequent protection against pertussis. *J Infect Dis* 2000; 181(3):1010-3.
8. Guiso N. *Bordetella pertussis* and pertussis vaccines. *Clin Infect Dis* 2009;49(10):1565-9.
9. McIntyre P, Wood N. Pertussis in early infancy: disease burden and preventive strategies. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(3):215-23.
10. Ulloa-Gutierrez R, Avila-Aguero ML. Pertussis in Latin America: current situation and future vaccination challenges. *Expert Rev Vaccines* 2008; 7(10):1569-80.
11. Hallander HO, Andersson M, Gustafsson L, Ljungman M, Netterlid E. Seroprevalence of pertussis antitoxin (anti-PT) in Sweden before and 10 years after the introduction of a universal childhood pertussis vaccination program. *APMIS* 2009; 117(12):912-22.
12. Rendi-Wagner P, Tobias J, Moerman L, Goren S, Bassal R, Green M, Cohen D. The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* in Israel-Estimate of incidence of infection. *Vaccine* 2010; 28(19):3285-90.



13. Cevik M, Beyazova U, Aral AL, Duyan Camurdan A, Ozkan S, Sahin F, Aybay C. Seroprevalence of IgG antibodies against *Bordetella pertussis* in healthy individuals aged 4-24 years in Turkey. Clin Microbiol Infect 2008;14(4):388-90.
14. Centers for Diseases Control and Prevention. Historical summaries of notifiable diseases in the United States. MMWR 2005; 52(54).
15. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis- United States, 1997-2000. MMWR 2002; 51:73-76.
16. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret DD, Gaudelus J, Gerber M, Grimprel E, Greenberg D, Halperin S, Liese J, Muñoz-Rivas F, Teysso R, Guiso N, Van Rie A; Infant Pertussis Study Group. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. Pediatr Infect Dis J. 2007; 26(4):293-9.
17. Sandoval PT, Arreola L del P, Quechol GR, Gallardo HG. *Bordetella pertussis* in adolescent students in Mexico City. Rev Saude Pública 2008; 42(4):679-83.
18. Dirección general de epidemiología. México. <http://Www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2010imagen/plantilla/indice-2010.htm>.
19. Savage JV, Decker M, Edwards K, Sell S, Karzon D. Natural History of Pertussis Antibody in the Infant and Effect on Vaccine Response. The Journal of Infectious Diseases 1990; 161:487-4.
20. He Q, Mertsola J. Factors contributing to pertussis resurgence. Future Microbiol 2008; 3:329-39.
21. Tinnion O, Hanlon M. Withdrawn: Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. Cochrane Database Syst Rev. 2008; 2:CD001478.
22. Dalby T, Petersen JW, Harboe ZB, Krogfelt KA. Antibody responses to pertussis toxin display different kinetics after clinical *Bordetella pertussis* infection than after vaccination with an acellular pertussis vaccine. J Med Microbiol. 2010; 59:1029-36.
23. Hallander HO, Ljungman M, Storsaeter J, Gustafsson L. Kinetics and sensitivity of ELISA IgG pertussis antitoxin after infection and vaccination with *Bordetella pertussis* in young children. APMIS 2009; 117(11):797-807.
24. Robbins JB, Schneerson R, Keith JM, Miller MA, Kubler-Kielb J, Trollfors B. Pertussis vaccine: a critique. Pediatr Infect Dis J 2009; 28(3):237-41.

25. Cagney M, McIntyre PB, Heron L, Giammanco A, MacIntyre CR. The relationship between pertussis symptomatology, incidence and serology in adolescents. *Vaccine* 2008; 26(44):5547-53.
26. Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *Lancet* 2006; 367: 1926–36.
27. Haberling DL, Holman RC, Paddock CD, Murphy TV, MD. Infant and Maternal Risk Factors for Pertussis-Related Infant Mortality in the United States, 1999 to 2004. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:194–198.
28. OMS. The Immunological Basis for Immunization Series Module 4: Pertussis Update 2009.
29. Cherry JD, Brunell PA, Golden GS, Karzon DT. Report of the Task Force on Pertussis and Pertussis Immunization 1988. *Pediatrics* 1988; 81: 933-984.
30. Chen stein-Z, Shoob H, Abramson N, Zentner G. The impact of additional pertussis vaccine doses on disease incidence in children and infants. *Vaccine* 2010; 29: 207-211.
31. Leung AK, Robson WL, Davies HD. Pertussis in adolescents. *Adv Ther* 2007; 24(2): 353-61.
32. Cornia PB, Hersh AL, Lipsky BA, Newman TB, Gonzales R. Does this coughing adolescent or adult patient have pertussis?. *JAMA* 2010; 304(8): 890-6.
33. Cortese MM, Baughman AL, Brown K, Srivastava P. A new age in pertussis prevention, new opportunities through adult vaccination. *Am J Prev Med* 2007;32(3):177-185.
34. Li WC, Wu TZ, Huang YC, Huang LM. Boostrix: a reduced-dose acellular pertussis vaccine for use in adolescents and adults. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8(10):1317-27.
35. Versteegh FG, Mertens PL, de Melker HE, Roord JJ, Schellekens JF, Teunis PF. Age-specific long-term course of IgG antibodies to pertussis toxin after symptomatic infection with *Bordetella pertussis*. *Epidemiol Infect* 2005;133(4):737-48.
36. Klement E, Kagan N, Hagain L, Kayouf R, Boxman J, Cohen D, Orr N. Correlation of IgA, IgM and IgG antibody-detecting assays based on filamentous haemagglutinin, pertussis toxin and *Bordetella pertussis* sonicate in a strictly adult population. *Epidemiol Infect.* 2005; 133(1):149-58.

37. Teunis PF, van der Heijden OG, de Melker HE, Schellekens JF, Versteegh FG, Kretzschmar ME. Kinetics of the IgG antibody response to pertussis toxin after infection with *B. pertussis*. *Epidemiol Infect* 2002; 129(3): 479-89.
38. Nooitgedagt JE, de Greeff SC, Elvers BH, de Melker HE, Notermans DW, van Huisseling H, Versteegh FG. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* infection during pregnancy measured by IgG antibodies against pertussis toxin. *Clin Infect Dis* 2009; 49(7):1086-9.
39. Murphy TV, Slade BA, Broder KR, Kretsinger K, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2008;57(RR-4):1-51.
40. Menzies SL, Kadwad V, Pawloski LC, Lin TL, Baughman AL, Martin M, Tondella ML, Meade BD; Pertussis Assay Working Group. Development and analytical validation of an immunoassay for quantifying serum anti-pertussis toxin antibodies resulting from *Bordetella pertussis* infection. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16(12):1781-8.
41. Van Gageldonk PG, van Schaijk FG, van der Klis FR, Berbers GA. Development and validation of a multiplex immunoassay for the simultaneous determination of serum antibodies to *Bordetella pertussis*, diphtheria and tetanus. *J Immunol Methods* 2008; 335(1-2):79-89.
42. Mooi FR. *Bordetella pertussis* and vaccination: the persistence of a genetically monomorphic pathogen. *Infect Genet Evol* 2010; 10(1):36-49.
43. Kallonen T, He Q. *Bordetella pertussis* strain variation and evolution postvaccination. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8(7):863-75.
44. Quinello C, Quintilio W, Carneiro-Sampaio M, Palmeira P. Passive acquisition of protective antibodies reactive with *Bordetella pertussis* in newborns via placental transfer and breast-feeding. *Scand J Immunol* 2010; 72(1):66-73.
45. Nuolivirta K, Koponen P, He Q, Halkosalo A, Korppi M, Vesikari T, Helminen M. *Bordetella pertussis* Infection Is Common in Nonvaccinated Infants Admitted for Bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:1013-1015.
46. Hoppe J. Neonatal pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:244-7.



47. Gonik B, Puder KS, Gonik N, Kruger M. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibodies in mothers and their newborn infants. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*.2005; 13(2): 59–61.
48. Mooi FR, de Greeff SC. The case for maternal vaccination against pertussis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(9): 614-24.
49. Heininger U, Riffelmann M, Leineweber B, Wirsing von Koenig CH. Maternally derived antibodies against *Bordetella pertussis* antigens pertussis toxin and filamentous hemagglutinin in preterm and full term newborns. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(5):443-5.
50. Shakib JH, Ralston S, Raissy HH, Stoddard GJ, Edwards KM, Byington CL. Pertussis antibodies in postpartum women and their newborns. *J Perinatol* 2010; 30(2):93-7.
51. Saffar MJ, Ajami A, Khalilian AR, Qaheri A, Saffar H. Pertussis seroimmunity among mother-infant pairs and infant immune response to pertussis vaccination. *Indian Pediatr* 2007; 44(12):916-8.
52. Plans P, Jansà J, Doshi N, Harrison TG, Plasència A. Prevalence of pertussis antibodies in umbilical cord blood samples in Catalonia, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(11):1023-5.
53. De Voer RM, van der Klis FR, Nooitgedagt JE, Versteegh FG, van Huisseling JC, van Rooijen DM, Sanders EA, Berbers GA. Seroprevalence and placental transportation of maternal antibodies specific for *Neisseria meningitidis* serogroup C, *Haemophilus influenzae* type B, diphtheria, tetanus, and pertussis. *Clin Infect Dis* 2009; 49(1):58-64.
54. Van den Berg J, Westerbeek E, Berbers G, van Gageldonk P, van der Klis F, van Elburg R. Transplacental transport of Ig G antibodies specific for Pertussis, Diphtheria, Tetanus, *Haemophilus influenzae type b*, and *Neisseria meningitidis* serogroup C is lower in preterm compared with term infants. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 801–805.
55. Edwards KM. Pertussis: an important target for maternal immunization. *Vaccine* 2003; 21: 3483–3486.
56. Xing D, Wirsing von König CH, Newland P, Riffelmann M, Meade BD, Corbel M, Gaines-Das R. Characterization of reference materials for human antiserum to pertussis antigens by an international collaborative study. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16(3):303-11.



57. Prince HE, Lapé-Nixon M, Matud J. Evaluation of a tetraplex microsphere assay for *Bordetella pertussis* antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13(2):266-70.
58. EUROINMUNN, Anti-*Bordetella pertussis* toxin ELISA (Ig-G). Inseto del kit de pruebas.
59. Caro J, Getsios D, Payne K, Annemans L, Neumann P, Trindade E. Economic burden of Pertussis and the impact of inmunizacion. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S48-S54.
60. Centers for disease control and prevention CDC. Pertussis. En: *The Pink Book: Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases* 12th Edition. April 2011.
61. Ministerio de la protección social Colombia. Norma técnica para la vacunación según el plan ampliado de inmunizaciones. Norma 412/2000.
62. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003; 21(17-18): 2003-14.
63. Melvin V. Gerbie, MD, and Tina Q. Tan, MD. Pertussis Disease in New Mothers Effect on Young Infants and Strategies for Prevention. *Obstet Gynecol* 2009;113:399-401.
64. Walter E, Allred N, West BR, Chmielewski K, Kretsinger K, Dolor R. Cocooning Infants: Tdap Immunization for New Parents in the Pédiatrie Office. *Academic Pediatrics* 2009; 9:344-7.
65. Hanson L, Silfverdal SA, Strömbäck L, Erling V, Zaman S, Olcén P, Telemo E. The immunological role of breast feeding. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12 Suppl 14:15-9.
66. Quinello C, Quintilio W, Carneiro-Sampaio M, Palmeira P. Passive acquisition of protective antibodies reactive with *Bordetella pertussis* in newborns via placental transfer and breast-feeding. *Scand J Immunol*. 2010 Jul;72(1):66-73.
67. Kassim OO, Raphael DH, Ako-Nai AK, Taiwo O, Torimiro SE, Afolabi OO. Class-specific antibodies to *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae type b*, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* in human breast-milk and maternal-infant sera. *Ann Trop Paediatr*. 1989 Dec;9(4):226-32.
68. Wood N, Mc Intyre P, Marshall H, Robertson D. Acellular Pertussis Vaccine at Birth and One Month Induces Antibody Responses By Two Months of Age. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29: 209-215.

69. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, Siegrist CA, Zepp F. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr* 2008;152(5):655-60.
70. Higa F, Haranaga S, Tateyama M, Hibiya K, Yamashiro T, Nakamatsu M, Tomoyose T, Nagahama M, Okamura T, Owan T, Kuda T, Kinjo F, Fujita J. Assessment of serum anti-*Bordetella pertussis* antibody titers among medical staff members. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61(5):371-4.
71. Malex A. Ex vivo human placenta models: transport of immunoglobulin G and its subclasses. *Vaccine* 2003; 21: 3362–3364.
72. Simister N. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 2003; 21: 3365–3369.
73. S. Esposito, S. Bosis, L Morlacchi, et. Al. Can infants be protected by means of maternal vaccination? *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;1:85-92.
74. Healy CM, Munoz FM, Rench MA, Halasa NB, Edwards KM, Baker CJ. Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. *J Infect Dis* 2004; 190: 335–340.
75. Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus- diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 334.
76. Nooitgedagt, J.E.,S.C. de Greef, B.H. Elvers, H.E. de Melker, D.W. Notermans, H. van Huisseling, and F.G. Versteegh. 2009. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* infection during pregnancy measured by IgG antibodies against pertussis toxin. *Clin Infect. Dis*. 49:1086-1089.