



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL PEDIATRIA

**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. MMXIII



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ANTECEDENTES

ETIOLOGÍA: *Bordetella pertussis* es un bacilo pleomórfico gram negativo, es largo, no móvil y encapsulado. Tiene varios factores de virulencia, el más relevante es la toxina pertussis.⁽¹⁻⁴⁾

TOXINA PERTUSSIS: Se le atribuye la sintomatología y la generación de respuesta inmune contra la enfermedad.

Tiene múltiples acciones:⁽¹⁻⁵⁾

Transfiere una 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 e inmunoglobulina E y estos se ha relacionado con reacciones de hipersensibilidad.

Inhibe la función fagocítica de los leucocitos.

Sensibiliza a las células miocárdicas con reducción del gasto cardíaco 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.⁽⁶⁾ Forma parte de todas la vacunas acelulares y sus anticuerpos son un marcador de inmunidad contra la enfermedad.^(7,8)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

El siguiente cuadro resume los periodos clínicos en que se divide la enfermedad y describe los signos y síntomas más característicos.⁽⁶⁾

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

Periodo	Duración	Síntomas y signos característicos
Período de incubación.	7 a 10 días con un rango de 4 a 21 días.	
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 convalesciente.	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 tosferina 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:

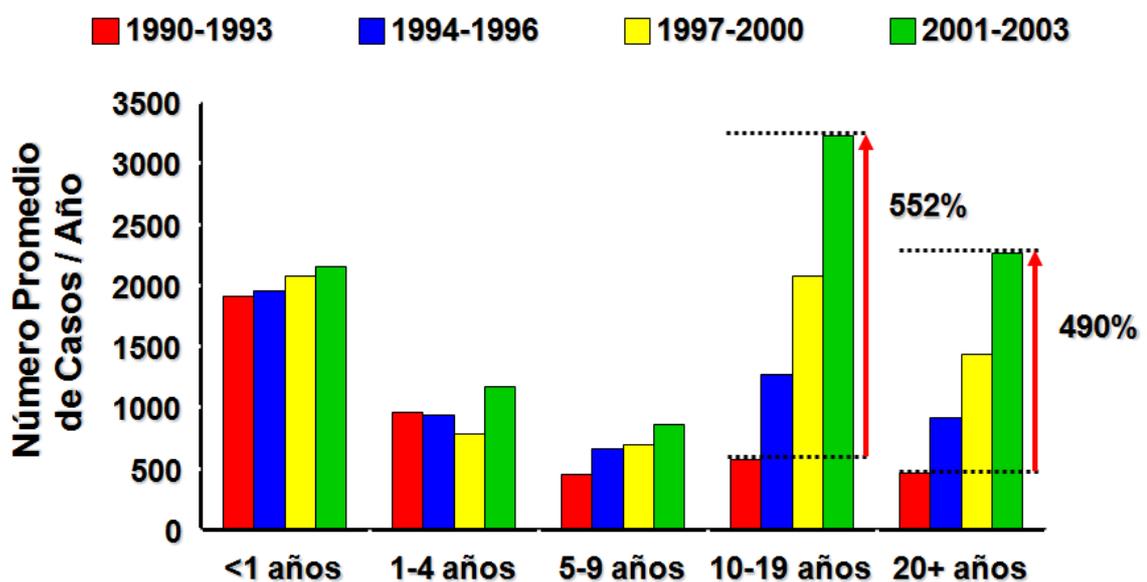
Los seres humanos son los únicos hospederos conocidos de *Bordetella pertussis*. La transmisión se hace por contacto muy cercano con gotitas en aerosol emitidas por los enfermos. La tosferina surge en forma endémica, con brotes epidémicos cada tres a cinco años. Es altamente transmisible, con una tasa 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 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 tosferina y terapia antimicrobiana apropiada. La administración de macrólidos disminuye o interrumpe la transmisión de la tosferina. El cultivo nasofaríngeo se negativiza después de cinco días de tratamiento antimicrobiano.^{1,2,5,9.}

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 200000 a 400000 fallecen, aproximadamente el 90% de las muertes ocurren en los países en vías de desarrollo, en niños menores de 2 meses⁽¹⁰⁾.

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 tosferina 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 25827 casos, con una incidencia de 8,9 x 100000. Está bien establecido que pese a las altas coberturas vacunales en niños la tosferina continúa siendo un problema de salud pública en muchos países como Argentina, Australia, Canadá, Italia, Japón, Holanda, Suiza y Estados Unidos.^(2,10-13).

La grafica 1 evidencia el aumento de casos reportados en Estados Unidos entre 1976 y 2004; pasando de 1010 casos en 1976 a 25827 casos en 2004. ⁽¹⁴⁾.

Gráfica 2: Distribución de la incidencia por grupo etáreo en Estados Unidos ⁽¹⁵⁾:



En la gráfica 2 se observa un incremento en la incidencia especialmente en los adolescentes y los adultos jóvenes.

Este 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 reservorios, 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%. ⁽¹⁶⁾.

En México el comportamiento es más irregular, quizá relacionado con el subregistro, pero también se observa una tendencia a aumentar la incidencia ^(4,10,17,18):

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

Año	Número de casos
1996	23
1997	554
1998	167
1999	75
2000	49
2001	199
2002	204
2003	92
2004	124
2005	331
2006	155
2007	134
2008	148
2009	482

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. Se han propuesto varias explicaciones para este fenómeno:

a). Pertussis es una 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. ^(1-3,17-30).

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 ^(1-3,26,27, 31-38).

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

e). Mejora de las técnicas de diagnóstico ^(1-3,6,9,20,27,40, 41).

f). Mayor conciencia de la enfermedad, que lleva a una consulta precoz y a un diagnóstico oportuno. ^(1-3,9,27).

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. ^(42,43)

h) Esquemas incompletos de vacunación por edad o por retraso en la aplicación de vacunas ^(1-3,9,19,26,27,39,44-55).

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%. ^(1,4-6,9,26).

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

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

El diagnóstico serológico de la tos ferina 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. ^(1,4-6,25,54-58).

En este estudio se utilizará para la determinación de IgG contra toxina pertussis el método de ELISA. El EUROINMUN es un método de ELISA directo 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 de FDA. La reproducibilidad del test fue investigada para determinar el coeficiente de variación (CV) intraensayo e interensayo usando 3 sueros. El coeficiente de variación intraensayo está basado en 20 determinaciones y el coeficiente de variación interensayo esta realizado en 4 determinaciones realizado en 6

diferentes corridas individuales. Se trata de un ELISA directo ya que en la placa tenemos el antígeno, en este caso Toxina pertussis y se detecta de forma directa los anticuerpos contra este antígeno que están circulantes en el plasma del paciente.⁽⁵⁸⁾

Cuadro No. 3 Coeficiente de variación del test EUROINMUN.

	Variación intraensayo n=20		Variación interensayo n=4x6	
	Valor promedio (FDA U/ml)	CV (%)	Valor promedio (FDA U/ml)	CV (%)
1	115	2.6	113	6.9
2	33	3.3	29	3.3
3	77	1.8	75	5.4

Se comparo este test con el ELISA de Virion/Serion, encontrando una correlación del 96%. Se midio además 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: < 20 FDA E/ml: Negativo, > o igual a 20 FDA E/ml y < 28 FDA E/ml indeterminado y > o igual 28 FDA E/ml positivos.⁽⁵⁸⁾

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.^(1,3,4,5,6,26)

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.^(1,3,4,5,6,26).

COSTOS DE LA TOSFERINA:

La iniciativa global de *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.⁽⁵⁹⁾

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 aun mas 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).⁽⁵⁹⁾.

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)⁽⁵⁹⁾.

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 *Bordetella 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.⁽⁵⁹⁾.

Un estudio mas reciente hecho en Estados Unidos halló que los adultos tenían costos no médicos significativamente mas altos (\$447) que los adolescentes (\$155). De los adolescentes 83% perdieron una media de 5.5 dias 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 ⁽⁵⁹⁾.

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. ^(5,60).

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 ^(1,3-6,26).

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. ^(4,5).

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 Pertussis es del 90% aproximadamente, su mayor

inconveniente es la reactividad , 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 ^{(1-3,5,8,9,10,21,28-30,39,60,61).}

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 reactividad) y ha sido aprobada por la FDA para su utilización en adolescentes y adultos (TdaP). (Cuadro 5). No obstante los estudios no han determinado aun 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).

Cuadro No. 4: 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 Klean) 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. (60).

VACUNACIÓN EN LA MUJER EMBARAZADA:

Como se menciona 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. (48,55,63).

Mooi et al (48) 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. (5,33,39,48,55,60,63).

La controversia se suscita en el hecho que hay estudios contradictorios acerca de la posibilidad que la vacunación materna interfiera con la producción posterior de anticuerpos contra las vacunas colocadas al lactante. (5,19,48,51,55,60,63).

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 (1-3,5,6,9,16,48,60,63,64-67.). 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 otras infecciones ^(66,67)

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. ^(1,3,19,26,51,68,69)

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. ^(1,3,26,68,69)

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. ^(1,3,5,60,70)

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. ^(19,54,55,71,72)

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. ^(19,53,54,55) En los recién nacidos de término, la concentración de IgG al nacimiento es usualmente más alta que la concentración de anticuerpos maternos. ^(19,53,54,55)

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. (19,53,54,55).

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. (1-3,9,19,26,27,39,44-55,71,72).

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 motivó 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 reportó una cifra similar de casos a la de 1959, afectando especialmente a los menores de 5 meses y los adolescentes y adultos jóvenes. (1,6,9,26).

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%. (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. ^(1,3,17,19,30).

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. ^(1,3,26,27, 31,38).

d). Porque se tiene una vigilancia intensificada de esta enfermedad. ^(1,3,9,20,27,39).

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

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

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. ^(42,43).

h) Mayor susceptibilidad en los menores de 5 meses porque ellos aun 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. ⁽¹⁰⁾.

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. ^(10,12,13,17,19,44,47,55).

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 beneficiarán 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

1. OBJETIVO GENERAL:

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

2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

6.2.1. Determinar la proporción del paso transplacentario de anticuerpos Ig G contra Toxina Pertussis de las madres a sus recién nacidos.

2.2. Determinar el porcentaje de madres y recién nacidos con títulos mayores de 28 FDA U/ml de Ig G de Toxina Pertussis al momento del nacimiento.

2.3 Conocer el comportamiento de los títulos de Ig G de Toxina Pertussis por grupos etareos 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.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Entre los meses de julio a octubre del 2013, se captarán 20 binomios (madre e hijo) semanalmente, hasta completar el total de la muestra, entre las pacientes que acuden a la última consulta de control prenatal, del Hospital General Dr. Manuel Gea González, se explicará el estudio y se llenará el formato de consentimiento informado. Esto será realizado por un médico residente de pediatría del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Una vez acepte participar en el estudio se llenará el cuestionario y se tomará una muestra de sangre venosa a la madre de 5 ml, y una muestra de sangre del cordón de 3 ml al recién nacido, en el momento del nacimiento, ambas en tubo seco. Se rotula. Se permitirá la retracción del coágulo por 30 minutos a temperatura ambiente, se centrifuga la muestra a 3500 rpm durante 15 minutos, se separa en un tubo limpio y seco el suero obtenido y se identifica, se congela inmediatamente a -20 °C y se envía al INP en hielo seco el día jueves de 10:00 a 12:00, previamente identificadas y una relación de dichas muestras, se entrega en el laboratorio de virología, donde se conservará el suero congelado a -20 C hasta el día que se procese. Una vez se vaya a procesar se descongela el suero, se calibra el espectrofotómetro, se diluye la muestra de suero 1:101 en buffer, se coloca el reactivo, se lee a 450nm y se obtiene el resultado en unidades FDA, siendo < 20 negativo, > o igual a 20 y < de 28 intermedio y > o igual de 28 positivo.

1 Criterios de inclusión:

9.1.1. Mujeres con embarazo a término (37-41.6 semanas de gestación), el cual será resuelto vía tanto vaginal como cesárea, que acuden al Hospital General Dr. Manuel Gea González durante el periodo de estudio.

9.1.2. Recién nacidos a término nacidos en el Hospital General Dr. Manuel Gea González durante el periodo de estudio, cuya madre haya sido incluida en el estudio.

9.1.3. Que la madre firme el consentimiento informado.

2 Criterios de exclusión:

9.2.1. 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.

9.2.2. Madres con antecedente de alcoholismo, farmacodependencia, uso de medicamentos inmunosupresores, inmunodeficiencias tanto congénitas como adquiridas.

9.2.3. Madres con tos de más de 15 días durante la gestación o con diagnóstico de tosferina durante el embarazo.

9.2.4. Recién nacidos que hayan requerido maniobras de reanimación en sala de partos, que tengan Apgar al minuto menor de 7.

3. Ubicación del estudio:

El estudio se llevara a cabo en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, las muestras serán procesadas en el laboratorio de virología del instituto nacional de pediatría.

4. Variables de estudio

Variable	Tipo de variable		Escala de medida.
Edad materna	Cuantitativa(Numérica)	Continua	Años.
Nivel socioeconómico.	Cualitativa (Categórica)	Ordinal	Bajo, medio, alto
Escolaridad materna.	Cualitativa(Categórica)	Ordinal	Ninguno, primaria incompleta, primaria completa, secundaria incompleta, secundaria completa, universitario y postgrado.
Antecedente de vacunación materna con Pertussis en la infancia.	Cualitativa(Categórica)	Nominal	Si con cartilla, si sin cartilla, No, No sabe.
Antecedente de vacunación con TdaP en la adolescencia o la edad adulta.	Cualitativa (Categórica)	Nominal	Si con cartilla, si sin cartilla, No, No sabe.

Antecedente de haber padecido tos ferina.	Cualitativa (Categórica)	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 (categórica)	Nominal	Si, No.
En caso afirmativo a la pregunta anterior. ¿Recibió profilaxis con macrólidos (eritromicina, claritromicina o azitromicina) en el último año.	Cualitativa(categórica)	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 (Categórica).	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 (categórica)	Ordinal	Masculino, femenino.
Peso al nacer.	Cuantitativa (Numérica)	Continua	Gramos.

Niveles séricos contra Toxina Pertussis (TP) en la madre.	Cuantitativa.	Continua	Unidades FDA/ml
Niveles séricos contra Toxina Pertussis (TP) en el recién nacido.	Cuantitativa.	Continua	Unidades FDA /ml

ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

1. Tamaño de la muestra

Con base al estudio de Heninger ⁽⁴⁹⁾ se calculó el tamaño de la muestra tomando como parámetro las prevalencias detectadas de anticuerpos de PT en las poblaciones de estudio, teniendo 79 % en madres y 88 % en neonatos. Utilizando un alfa = 0.05, poder = 90 utilizando la fórmula para identificar diferencias entre dos proporciones. Se estimó un tamaño de muestra requerido de 378 sujetos en cada grupo (lo que equivale a 378 binomios) más el 10% de perdidas = 417 binomios.

ANALISIS ESTADISTICO.

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, via del parto, sexo del recién nacido, Se verán las frecuencias simples, y se reportarán sus porcentajes.

En las variables cuantitativas continuas: Edad materna, 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, peso al nacer, 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.

ÉTICA

1 CONSIDERACIONES ETICAS.

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. Además se utilizara material estéril para la toma de las muestras de sangre necesarias para este estudio, de acuerdo a las normas y procedimientos institucionales, que cumplen estándares nacionales e internacionales en esa materia.

Los investigadores participantes en el estudio se comprometen a no forzar a nadie, a respetar la decisión de cada paciente de participar o no del estudio sin que ello implique un cambio en la atención médica brindada, la cual se hará siempre con la máxima calidad, cumpliendo los protocolos de cada institución, independientemente de que el paciente decida participar o no del estudio.

Por tratarse de una investigación de riesgo mínimo, en mujeres púerperas y sus recién nacidos se llenará hoja de consentimiento informado que se encuentra en el anexo 1.

CRONOGRAMA.

Septiembre de 2011 a Abril de 2012: Revisión y aprobación del protocolo por parte de los comités de investigación de las instituciones vinculadas.

Mayo de 2013 a Septiembre de 2013: Diligenciamiento del formulario, toma y procesamiento de productos sanguíneos.

Junio de 2013: Elaboración del primer informe de la investigación.

Agosto de 2013: Elaboración del segundo informe de la investigación.

Octubre de 2013: Elaboración del tercer informe de la investigación.

Noviembre de 2013: Elaboración del informe final de la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9(3):201-11.

Bamberger ES, Srugo I. What is new in pertussis?. *Eur J Pediatr* 2008; 167(2):133-9.

Raguckas SE, VandenBussche HL, Jacobs C, Klepser ME. Pertussis resurgence: diagnosis, treatment, prevention, and beyond. *Pharmacotherapy* 2007; 27(1):41-52.

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.

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.

Long S, Edwards K. Bordetella pertussis (Pertussis) and Other Species. En: *Principles and practice of pediatric infectious diseases*, 3 ed. Saunders Elsevier 2008.

- 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.
- Guiso N. Bordetella pertussis and pertussis vaccines. *Clin Infect Dis* 2009;49(10):1565-9.
- McIntyre P, Wood N. Pertussis in early infancy: disease burden and preventive strategies. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(3):215-23.
- Ulloa-Gutierrez R, Avila-Aguero ML. Pertussis in Latin America: current situation and future vaccination challenges. *Expert Rev Vaccines* 2008; 7(10):1569-80.
- 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.
- 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.
- 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.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Historical summaries of notifiable diseases in the United States. *MMWR* 2005; 52(54).
- Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis- United States, 1997-2000. *MMWR* 2002; 51:73-76.
- Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret DD, Gaudelus J, Gerber M, Grimprel E, Greenberg D, Halperin S, Liese J, Muñoz-Rivas F, Teyssou 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.
- 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.

Dirección general de epidemiología. México.
<http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2010imagen/plantilla/indice-2010.htm>.

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.

He Q, Mertsola J. Factors contributing to pertussis resurgence. *Future Microbiol* 2008; 3:329-39.

Tinnion O, Hanlon M. Withdrawn: Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 2:CD001478.

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.

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.

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.

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.

Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *Lancet* 2006; 367: 1926–36.

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.

OMS. The Immunological Basis for Immunization Series Module 4: Pertussis Update 2009.

Cherry JD, Brunell PA, Golden GS, Karzon DT. Report of the Task Force on Pertussis and Pertussis Immunization 1988. *Pediatrics* 1988; 81: 933-984.

- 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.
- Leung AK, Robson WL, Davies HD. Pertussis in adolescents. *Adv Ther* 2007; 24(2): 353-61.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Murphy TV, Slade BA, Broder KR, Kretsinger K, Tiwari T, Joyce PM, Iskander JK, Brown K, Moran JS; 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.

- 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.
- 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.
- Mooi FR. *Bordetella pertussis* and vaccination: the persistence of a genetically monomorphic pathogen. *Infect Genet Evol* 2010; 10(1):36-49.
- Kallonen T, He Q. *Bordetella pertussis* strain variation and evolution postvaccination. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8(7):863-75.
- 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.
- 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.
- Hoppe J. Neonatal pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:244–7.
- 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*; 13(2): 59–61.
- Mooi FR, de Greeff SC. The case for maternal vaccination against pertussis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(9): 614-24.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Edwards KM. Pertussis: an important target for maternal immunization. *Vaccine* 2003; 21: 3483–3486.
- 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.
- 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.
- EUROINMUNN, Anti-Bordetella pertussis toxin ELISA (Ig-G). Inserto del kit de pruebas.
- Caro J, Getsios D, Payne K, Annemans L, Neumann P, Trindade E. Economic burden of Pertussis and the impact of immunization. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S48-S54.

Centers for disease control and prevention CDC. Pertussis. En: The Pink Book: Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases
12th Edition. April 2011.

Ministerio de la protección social Colombia. Norma técnica para la vacunación según el plan ampliado de inmunizaciones. Norma 412/2000.

Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003; 21(17-18): 2003-14.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Malex A. Ex vivo human placenta models: transport of immunoglobulin G and its subclasses. *Vaccine* 2003; 21: 3362–3364.

Simister N. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 2003; 21: 3365–3369.