

**EFFECTIVIDAD DE LA VACUNA ACELULAR ANTIPERTUSIS EN  
EL EMBARAZO Y SU PROTECCION AL RECIEN NACIDO:  
REVISION SISTEMATICA**

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO

Facultad de Medicina División de postgrados

Especialización en Pediatría

Bogotá, Colombia Octubre de 2017

**EFFECTIVIDAD DE LA VACUNA ACELULAR ANTIPERTUSIS EN  
EL EMBARAZO Y SU PROTECCION AL RECIEN NACIDO:  
REVISION SISTEMATICA**

**Autora**

**Lucía Marcela Rodríguez Basto**

Protocolo de Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Pediatría

**Asesor clínico:**

Doctora **Martha I. Álvarez**

Médico Especialista en Infectología Pediátrica

Universidad del Rosario

**Asesor metodológico:**

Doctora **Mariana Villaveces**

Médico Especialista en Epidemiología

Universidad del Rosario

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO

Facultad de Medicina División de postgrados

Especialización en Pediatría

Bogotá, Colombia Octubre de 2017

AUTORA

**Lucia Marcela Rodríguez Basto**

Médico Universidad del Rosario

Estudiante Especialización en Pediatría

Universidad del Rosario

email: [lucia.mrodriguez1@gmail.com](mailto:lucia.mrodriguez1@gmail.com)

*Nota de responsabilidad institucional*

“La Universidad del Rosario, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

### **Agradecimientos**

A la Dra. Martha Álvarez y a la Dra. Mariana Villaveces mis tutoras de este trabajo quienes con sus valiosos aportes, paciencia y dedicación orientaron cada una de las etapas de este trabajo de investigación.

A la Universidad del Rosario y a la Fundación Cardioinfantil, quienes me abrieron sus puertas permitiéndome llevar a cabo este proyecto como parte de mi formación en la Especialización de Pediatría.

*Dedicatoria*

*A Dios por la fortaleza y sabiduría Divina  
que me otorgó para la elaboración de este trabajo,  
y a mis padres por su apoyo incondicional  
y ayuda durante este proceso.*

## Tabla de contenido

	<b>pág.</b>
1. Introducción	13
2. Planteamiento del problema	15
3. Justificación	17
4. Marco teórico	18
4.1 Generalidades	18
4.2 Tosferina	18
4.2.1 <i>Bordetella pertussis</i> (agente etiológico)	18
4.2.2 Epidemiología de la tosferina	19
4.2.3 Clínica	20
4.2.4 Diagnóstico	22
4.3 Vacuna antipertussis	22
4.3.1 Transporte transplacentario de anticuerpos maternos	24
4.3.2 Efectividad de la vacuna	25
4.3.3 Efectos adversos y complicaciones	25
4.4 Estado del arte	26
5. Objetivos	27
5.1 Objetivo General	27
5.2 Objetivos específicos	27
6. Metodología	28
6.1 Diseño y tipo del estudio	28
6.2 Planteamiento de hipótesis	28
6.3 Estrategia PICOT	28
6.4 Diagrama del protocolo	29
6.5 Técnicas de recolección de información	29
6.5.1 Estrategia de búsqueda para identificación de estudios	29
6.5.2 Términos y conjunto de términos para la	30

	búsqueda	
	6.5.3 Bases de datos	30
	6.5.4 Identificación de los artículos	30
6.6	Criterios de elegibilidad	31
6.7	Definición de desenlaces	31
6.8	Control de errores y evaluación de estudios incluidos	31
6.9	Plan de análisis	33
7.	Consideraciones éticas	34
8.	Aspectos administrativos	35
8.1	Cronograma	35
8.2	Presupuesto	36
8.3	Organigrama	37
9	Resultados	37
10.	Discusión	38
11.	Conclusiones	48
12.	Recomendaciones	49
13.	Bibliografía	50
14.	Anexos	

## Lista de tablas

	<b>pag</b>
<b>Tabla 1</b> <i>Evolución de la definición de la tosferina desde 1991</i>	21
<b>Tabla 2</b> <i>Vacuna acelular antipertussis Boostrix® y Adacel®</i>	23
<b>Tabla 3</b> <i>Escala de Oxford para clasificación de la evidencia</i>	33
<b>Tabla 4</b> <i>Resultados de la búsqueda en la literatura por bases de datos.</i>	39
<b>Tabla 5</b> <i>Causas de exclusión</i>	39
<b>Tabla 6.</b> <i>Relación de artículos con el tipo de estudio</i>	40

## Lista de Figuras

	<b>pag</b>
<b>Figura 1</b> <i>Relación de edad y niveles de anticuerpos contra B. pertussis</i>	24
<b>Figura 2</b> <i>Diagrama del protocolo.</i>	29
<b>Figura 3</b> <i>Flujograma que muestra el proceso de selección de artículos (basado en la declaración PRISMA)</i>	20

### Siglas

AAP	Academia Americana de Pediatría (de sus siglas en inglés: American Academy of Pediatrics)
ACIP	Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (de sus siglas en inglés <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> )
ACOG	Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (de sus siglas en inglés <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i> )
CDC	Centros para el control y la prevención de enfermedades (de sus siglas en inglés <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> )
CNPI	Comité Nacional de Prácticas en Inmunizaciones
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción de enzimas
FHA	Hemaglutinina filamentosa
FIM	Proteínas fimbriales
HiB	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B
IgG	Inmunoglobulina G
OMS	Organización Mundial de la Salud
PRN	Pertactina
PT	Toxina pertúsica
Tdap	Vacuna Tétanos, Difteria, Tosferina acelular
VHB	Virus Hepatitis B

*Introducción:* Con el resurgimiento mundial de la tosferina en el 2011, se han buscado nuevas estrategias de vacunación destinadas a reducir la morbimortalidad en los menores de 2 meses por *Bordetella pertussis*, entre ellas la vacunación a las mujeres embarazadas, fundamentada en el efectivo paso de anticuerpos maternos al neonato.

*Metodología:* Revisión sistemática de la literatura de artículos buscando la evidencia acerca de la efectividad de la transferencia vertical de anticuerpos con la vacuna acelular para brindar protección al recién nacido y al lactante menor de 2 meses.

*Resultados:* Después de una búsqueda rigurosa se incluyeron 18 artículos para análisis y extracción de evidencia. La efectividad de la vacuna superó el 90% en neonatos, teniendo en cuenta los niveles de anticuerpos en el mismo. La reactogenicidad en general fue baja.

*Discusión:* La vacuna contra la tosferina en las mujeres embarazadas parece ser una estrategia segura, eficaz y aceptada para proteger al recién nacido durante las primeras semanas de vida. Por tal razón, ha sido recomendada para todas las mujeres gestantes durante cada embarazo, medida adoptada en diferentes países de Europa y en América incluyendo nuestro país.

*Conclusión:* La evidencia disponible sugiere que se puede recomendar la vacuna Tdap en mujeres embarazadas entre la semana 27-36 de gestación, periodo en el cual hay mayor paso transplacentario de anticuerpos contra tosferina. La Tdap acelular en gestantes es una estrategia efectiva sin efectos secundarios y de bajo costo.

*Palabras claves:* Efectividad, inmunización pasiva, vacunas acelular antipertusis, recién nacido.

*Background:* With the worldwide resurgence of pertussis in 2011, and lethal infection in neonates and infants under two months of age, new vaccination strategies have been sought to reduce infant mortality and prevent fatal cases of *Bordetella pertussis*, including vaccination of pregnant women, based on the effective passage of maternal antibodies to the neonate.

*Methods:* Systematic review of articles literature to evaluate the effectiveness of vertical transference of antibodies to neonates with the application of the acellular antipertussis vaccine to provide protection to the newborn and the infant under 2 months – old.

*Results:* After a rigorous search, 18 articles were included for analysis and extraction of evidence. The effectiveness of the Tdap vaccine exceeded 90% in neonates, taking into account the levels of antibodies in the same. The reactogenicity, in general was low.

*Discussion:* The vaccine against pertussis in pregnant women appears to be a safe, effective and accepted strategy to protect the newborn during the first weeks of life. For this reason it has been recommended for all pregnant women during each pregnancy, a measure adopted in different countries of Europe and in America including our country.

*Conclusion:* Available evidence suggests that the Tdap vaccine may be recommended in pregnant women between week 27-36 of gestation, a period in which there is a greater transplacental passage of antibodies against pertussis. Accelerating Tdap in pregnant women is an effective strategy with no side effects and low cost..

*Key words:* Effectiveness, passive immunization, anti-pertussis acellular vaccines, newborn.

## 1. Introducción

La tosferina es una infección respiratoria grave especialmente en los lactantes y los recién nacidos. Se calcula que causa aproximadamente 200.000 muertes de lactantes en todo el mundo, la mayoría en los primeros 3 meses de vida<sup>(1,2)</sup>. La incidencia ha disminuido drásticamente gracias a la introducción de los programas de vacunación anti-pertussis, con dos posibilidades en el mercado, la vacuna entera y la vacuna acelular; las vacunas acelulares tienen un mejor perfil de reactogenicidad que la vacunas enteras.

La vacunación infantil contra la tosferina se realiza exclusivamente a partir de los 2 meses lo cual se considera uno de los limitantes en la protección del recién nacido, motivando así la búsqueda de nuevas medidas preventivas como la inmunización de adolescentes y mujeres gestantes con el fin de ampliar la protección en la población neonatal y en los lactantes menores de 3 meses de edad.

En 2011, el CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades) emitió una recomendación para el uso de la vacuna acelular antipertussis (Tdap) en mujeres embarazadas no inmunizadas<sup>(3)</sup>. En el 2012, esta recomendación se amplió para incluir a todas las gestantes, independientemente de su estado de vacunación, entre la semana 27-36 de gestación, estrategia que se ha extendido en varios países incluyendo el nuestro, con el objetivo de disminuir la morbimortalidad en el grupo etario mencionado.

La base de esta estrategia es la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos al feto, que se considera máxima a las 34 semanas de gestación. Aunque hay una deficiente correlación serológica con la protección al recién nacido, la evidencia describe que una dosis de la vacuna contra la tosferina durante el embarazo aumenta los niveles de anticuerpos en la madre y, por tanto, proporciona una protección pasiva al recién nacido en el primer mes de vida y el tiempo de respuesta inmunitaria máxima es aproximadamente a los 2 semanas después de la administración. La estrategia tiene el beneficio adicional de

proteger a la madre contra la infección por tos erina, lo que disminuye la probabilidad de contagio y la transmisión al lactante.

La efectividad de esta estrategia ha sido evaluada por medio de diferentes estudios observacionales y experimentales, pero no existe una revisión sistemática que evalúe esta medida.

## 2. Planteamiento del problema

La tosferina es una enfermedad infecto-contagiosa aguda causada por la bacteria *Bordetella pertussis*<sup>(2)</sup>. Antes de 1940 esta enfermedad era la principal causa de morbilidad y mortalidad infantil en todos los países del mundo<sup>1</sup>. Posterior a la introducción de la vacuna en los años cuarenta, se presentó una reducción en la incidencia, pero a partir de los años ochenta se documenta resurgimiento de nuevos casos que afectan principalmente a niños menores de 1 año, adolescentes y adultos<sup>(4)</sup>.

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), la tosferina ocupa el quinto puesto en las causas de muerte prevenible por vacunas en menores de 5 años<sup>(3)</sup>. En la última década, la incidencia de la tosferina ha disminuido drásticamente gracias a la introducción de los diferentes programas de vacunación anti-pertussis en la población. Sin embargo, informes de todo el mundo reportan que los lactantes durante los primeros meses de vida tienen las tasas más altas de casos confirmados y más del 90% de las muertes ocurren en recién nacidos y lactantes < 3 meses de edad<sup>(3)</sup>.

En nuestro país, desde la implementación del programa permanente de vacunación e inclusión de la vacuna DPT (Difteria, tétanos, tosferina) en menores de 6 años, la reducción de la morbimortalidad ha sido considerable. Sin embargo, en el año 2012 se observó un aumento en el número de casos confirmados de tosferina comparado con los años anteriores, con un pico epidémico en Antioquia, con mayor prevalencia en el grupo de menores de un año y, en este grupo los menores de cuatro meses. Es por esto que el Comité Nacional de Prácticas en Inmunizaciones (CNPI) acogió como medida vacunar a todas las mujeres embarazadas de acuerdo a la recomendaciones dadas por la ACIP, lográndose hasta el momento un descenso importante en la mortalidad infantil principalmente en los menores de 3 meses.

La vacunación de la mujer al final del embarazo tiene como objetivo proteger al recién nacido frente a la infección por *B. pertussis* <sup>(3)</sup>. Las dudas sobre su implantación residen en la escasez de evidencia sobre la eficacia de la vacunación en mujeres embarazadas, la cantidad de anticuerpos transferidos al recién nacido y sus posibles efectos adversos en esta población. Sin embargo, no hay en la literatura una revisión sistemática que demuestre si existe un período preferencial para la inmunización materna con Tdap que de lugar a mayores concentraciones de anticuerpos específicos contra la tosferina al recién nacido y que a su vez proporcione menos efectos adversos al niño.

Por lo anterior, se busca con la siguiente revisión sistemática, evaluar y conocer la transferencia de anticuerpos maternos contra la tosferina en el neonato como marcador para determinar la efectividad de la vacuna acelular antipertussis en las gestantes.

### **3. Justificación**

A pesar de la clara evidencia en la eficacia de las vacunas, en los últimos 20 años la tosferina continúa circulando en poblaciones con altas coberturas vacunales. Además, la aparición de brotes epidémicos en particular en la población infantil, sigue siendo motivo de estudio y vigilancia así como de búsqueda de nuevas estrategias para la prevención de esta enfermedad en los menores de 2 meses de edad.

Se cree que al vacunar a la madre ocurre una transferencia transplacentaria de anticuerpos al feto con la consiguiente disminución en la incidencia de esta enfermedad y protección durante las primeras semanas de vida (antes de la aplicación formal de la primera vacuna lactante<sup>(5)</sup>).

Se pretende con el siguiente trabajo recopilar la evidencia en torno a este tema mediante una revisión sistemática para evaluar la eficacia de la vacuna Tdap en mujeres embarazadas mediante la medición de los niveles de anticuerpos (transferencia pasiva transplacentaria) al recién nacido, determinar el período preferencial para la inmunización materna con Tdap que dé lugar a mayores concentraciones de anticuerpos específicos contra la tosferina al recién nacido, sus posibles efectos adversos y, si existen variaciones con los diferentes tipos de vacunas disponibles en el mercado. De esta forma se logra no solo un impacto sobre la salud pública sino una contribución para la comunidad científica buscando estandarizar esta estrategia.

## 4. Marco teórico

### 4.1 Generalidades

La tosferina es una enfermedad infecciosa respiratoria que en los últimos años ha tenido una reemergencia mundial tanto en los países subdesarrollados como en los países desarrollados.

La corta duración de la protección de la vacunación anti-pertussis (entre 4-14 años para la vacuna de células enteras y 5-6 años para la acelular) es una de las causas principales que podría explicar este comportamiento y justificaría la circulación de las cepas bacterianas entre la población adolescente y adulta, las cuales actuarían como foco transmisor de la enfermedad a las personas susceptibles (niños menores de 6 meses) todavía no inmunizados o que no han completado la primo-vacunación <sup>(3)</sup>. Lo anterior obligó a las autoridades sanitarias a reconsiderar la prevención de la tosferina para proteger al recién nacido y al lactante en los primeros dos meses de vida, implementando a partir del año 2012 la vacunación a mujeres embarazadas.

### 4.2 Tosferina

#### 4.2.1 *Bordetella pertussis* (agente etiológico)

*Bordetella pertussis* es un cocobacilo Gram negativo con afinidad exclusiva por las capas mucosas del tracto respiratorio humano. Produce distintos factores de virulencia los cuales incluyen la toxina pertúsica (PT), la hemaglutinina filamentosa (FHA), la pertactina (PRN), las fimbrias (FIM) tipo 2 y tipo 3, la toxina adenilato ciclasa (ACT), la citotoxina traqueal (TCT), el lipo-oligosacárido y la endotoxina *B. pertussis*(2). La patogénesis de la enfermedad aún no se encuentra completamente establecida pero se sabe que los factores anteriormente descritos, interactúan en conjunto facilitando la adherencia de la bacteria al

epitelio respiratorio, la destrucción de las células epiteliales y la evasión de la respuesta inmune del huésped.

Aparte de lo anterior, la tosferina es una enfermedad de distribución mundial y los humanos son el único huésped conocido. Se transmite de persona a persona a través de gotas aerosolizadas provenientes del tracto respiratorio de un individuo enfermo y su periodo de incubación varía entre 6 a 21 días pero típicamente oscila entre 6 a 10 días.

#### *4.2.2 Epidemiología de tosferina*

Antes de que la vacuna estuviese ampliamente disponible, la tosferina fue una de las enfermedades más comunes en la infancia a nivel mundial. Después de la vacunación a gran escala durante los años 1950 y 1960, se observó una dramática reducción (superior al 90%) en la incidencia y mortalidad por esta enfermedad en los países industrializados<sup>(6)</sup>.

Aunque la mejoría en la cobertura de la vacunación ha reducido la incidencia de tosferina drásticamente en la última década, muchos países desarrollados vienen experimentando recientemente un resurgimiento de la enfermedad entre los niños muy pequeños para ser vacunados y entre los adolescentes y adultos. De esta forma, la tosferina continúa siendo un problema mundial de salud pública incluso en los países desarrollados con buen cubrimiento de vacunación.

A pesar de la amplia cobertura de inmunización con la vacuna, datos de la OMS registran entre 20 y 40 millones de casos por año en todo el mundo (el 90 % de estos en países en desarrollo) y aproximadamente 200.000 y 400.000 muertes anuales<sup>(2)</sup>.

En Colombia en el año 2012, se observó un aumento en el número de casos confirmados de tosferina comparado con años anteriores; la tasa de incidencia nacional fue de 5 por 100.000 habitantes siendo los departamentos con mayores tasas Vaupés, Vichada, Antioquia, Caldas, Huila y además Bogotá, con mayor prevalencia en el grupo de menores de un año y en este grupo en los menores de cuatro meses<sup>(7)</sup>. Es por esto que el Comité Nacional de Prácticas en Inmunizaciones (CNPI), acogió como medida vacunar a todas las

mujeres embarazadas de acuerdo a la recomendaciones dadas por la ACIP, estandarizando en nuestro medio la vacunación a partir de la semana 21 de gestación <sup>(7)</sup>.

#### 4.2.3 Clínica

La infección por *B. pertussis* tiene un amplio espectro en la presentación clínica, la cual varía de acuerdo a la edad del paciente, exposición previa al microorganismo (por vacunación o infección), administración de antibiótico y al grado de exposición así como la infección concomitante por otros agentes<sup>(8)</sup>.

El curso típico de la tosferina después del período de incubación comienza una fase catarral. Esta fase dura de 1 a 2 semanas, momento en el cual los pacientes son más contagiosos siendo clínicamente indistinguible de una infección leve del tracto respiratorio superior. A medida que avanza esta fase la tos aumenta en frecuencia y gravedad. La fase paroxística posterior dura de 3-6 semanas, se caracteriza por episodios de tos con el silbido característico inspiratorio, vómitos postusivos, cianosis y episodios de apnea. Los síntomas van disminuyendo gradualmente en intensidad durante la fase de convalecencia, que puede durar hasta varios meses.<sup>(9)</sup>

En conexión con lo anteriormente descrito, la mayoría de los casos clínicamente reconocibles se presentan entre la edad de 1 a 5 años. Mientras que en los niños mayores, adolescentes y adultos la enfermedad no es fácilmente diagnosticada dado que en estos grupos etáreos usualmente se manifiesta en forma atípica. En lactante menores, la tosferina se puede presentar con episodios de apnea y cianosis sin tos mientras que en los adolescentes y adultos la tos persistente puede ser la única manifestación<sup>(10)</sup>.

Los distintos ensayos clínicos realizados hasta el momento acerca de la eficacia de la vacuna antipertussis han puesto en relieve las dificultades para la definición de caso clínico de tosferina, con el subsecuente impacto en los diferentes resultados de los estudios. Ante la heterogeneidad de definiciones, la OMS propone en 1991 una definición que posteriormente es modificada en el 2000 (ver tabla 1).

**Tabla 1.** Evolución de la definición de la tosferina desde 1991

<b>Organización y año</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Definiciones</b>
<b>OMS, 1991</b>	Evaluación de la eficacia de la vacuna acelular antipertussis en ensayos clínicos.	<u>Definición de caso:</u> Tos paroxística durante 21 días o más y uno o más de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cultivo positivo para <i>Bordetella Pertussis</i></li> <li>2. Aumento significativo de los títulos de anticuerpos específicos (IgG e IgA contra la FHA, FIM 2 y 3 o PT)</li> <li>3. Contacto con un caso confirmado por cultivo</li> </ol>
<b>CDC, 1997</b>	Vigilancia de la tosferina	<u>Caso clínico:</u> Tos durante 14 días y por lo menos 1 de los siguientes síntomas: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tos paroxística</li> <li>2. Silbido inspiratorio característico</li> <li>3. Vomito postusivo</li> </ol> <u>Caso confirmado:</u> Hallazgo de laboratorio positivo ya sea por cultivo o por PCR; o el paciente debe cumplir con la definición de caso clínico de la tosferina y haber tenido contacto directo con una persona con tosferina confirmada por laboratorio.
<b>OMS, 2000</b>	Vigilancia de la tosferina	<u>Definición clínica:</u> Caso diagnosticado por un médico, o una persona con tos durante al menos 2 semanas con al menos 1 de los siguientes síntomas: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tos paroxística</li> <li>2. Silbido inspiratorio</li> <li>3. Vómito postusivo sin otra causa aparente</li> </ol> <u>Definición de laboratorio:</u> Aislamiento de <i>B. pertussis</i> , o detección de la secuencia genómica por PCR o serología pareada positiva.

---

Caso clínico: un caso que cumple con la definición clínica, pero no está confirmada por laboratorio.

Caso confirmado por laboratorio: un caso que cumple con la definición clínica de caso y está confirmado por laboratorio.

---

Fuente: Adaptado de Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heininger U, Mertsola J. Defining pertussis epidemiology clinical, microbiologic and serologic perspectives. *Pediatr Infect Dis J* 24, 2005:S25–S34.

#### 4.2.4 Diagnóstico

El diagnóstico etiológico de la tosferina se basa en la recuperación de *B. pertussis* a partir de muestras nasofaríngeas obtenidos durante la fase catarral y la etapa paroxística temprana. Tradicionalmente, el cultivo bacteriano se ha considerado el estándar de oro para la confirmación por laboratorio(2). El cultivo bacteriano es específico pero no muy sensible. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *B. pertussis* es más sensible y puede realizarse en las mismas muestras biológicas utilizadas para los cultivos<sup>(11)</sup>.

Por otra parte, en la mayoría de casos el diagnóstico serológico se basa en la detección de un significativo aumento de la concentración de anticuerpos específicos contra la toxina pertúsica en muestras pareadas de suero. Las muestras se deben recoger durante la fase catarral temprana (aguda del suero) y alrededor de 1 mes más tarde (de convalecencia suero). El principal inconveniente que tiene esta prueba diagnóstica es la incapacidad para diferenciar entre los anticuerpos que se originan después de la infección natural y los que se originan después de la vacunación<sup>(12)</sup>.

#### 4.3 Vacuna antipertussis

Existen dos tipos de vacunas antipertussis, las de células enteras que está compuesta por una suspensión de *B. pertussis* inactivas y, la acelular basada en componente seleccionados altamente purificados de este agente<sup>(13)</sup>.

En la vacuna antipertussis de células enteras (wP), el rol de la cantidad de componentes biológicamente activos como PT, lipopolisacárido, TCT o ACT, para determinar la eficacia

o eficiencia de la misma no está claro. No existen formulaciones monovalentes, la mayoría se encuentran en asociación con el toxoide diftérico y toxoide tetánico. Algunas también se combinan con otras vacunas de rutina administradas durante la infancia, tales como Haemophilus influenzae tipo b (Hib), hepatitis B (VHB) y virus del polio inactivado (IPV)<sup>(14)</sup>. Su mayor dificultad está dada por alta incidencia de efectos adversos que se han documentado al administrarla a adultos<sup>(13,15)</sup>

En lo que respecta a la vacuna *acelular antipertussis* (aP), la cual fue desarrollada por primera vez en Japón en 1981, ha tomado cada vez más auge en los países industrializados como esquema de inmunización primaria y de refuerzo. Cinco antígenos purificados han sido identificados como componentes adecuados para la vacuna tales como: toxina pertúsica (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA), pertactina y fimbria tipos 2 y 3 (FIM 2 y 3), sin ser clara la contribución de cada uno de los mismos en el desarrollo de inmunogenicidad posterior. Al igual que la vacuna de células enteras, no tiene una presentación monovalente<sup>(16)</sup>.

Existen en el mercado principalmente dos laboratorios farmacéuticos que fabrican la vacuna acelular antipertussis: Sanofi Pasteur y Glaxo-SmithKline Biologicals. En nuestro medio, están disponibles para vacunación de la mujeres en embarazo ambos productos, Boostrix (Glaxo-SmithKline Biologicals ®) y Adacel (Sanofie Pateur) (ver tabla 2)<sup>(7)</sup>. Su aplicación es una dosis única de 0,5 ml, por vía intramuscular después de la semana 21 de gestación (Recomendación ACIP).

**Tabla 2.** *Vacuna acelular antipertussis Boostrix y Adacel*<sup>(7)</sup>.

<b>Componente antigénico</b>	<b>Boostrix</b>	<b>Adacel</b>
<b>PT (µg)</b>	8	2.5
<b>FHA (µg)</b>	8	5
<b>PRN (µg)</b>	2.5	3
<b>FIM 2+3 (µg)</b>	-	5
<b>D (Lf)</b>	2.5	2
<b>T (Lf)</b>	5	5

*D, toxoide diftérico; FHA, hemaglutinina filamentosa; FIM 2+3, fimbrias tipo 2 y 3; LF, unidades de floculación; PRN, pertactina; PT, toxina pertúsica; T, toxoide tetánico.*

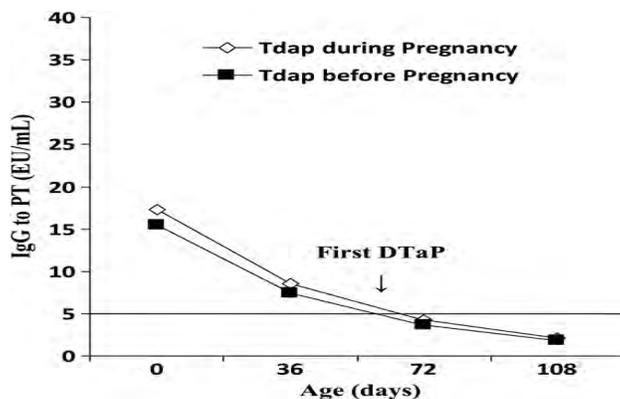
#### 4.3.1 Transporte transplacentario de anticuerpos maternos

Todas las subclases de IgG son transportadas de la madre al feto a través de la placenta principalmente durante el tercer trimestre. IgG1 es la subclase de inmunoglobulina más eficientemente transferida. La transferencia placentaria de IgG se inicia por la unión de IgG materna a los receptores Fc en la placenta, sin embargo no está del todo claro el mecanismo exacto de transporte IgG a través del endotelio de los capilares fetales<sup>(17)</sup>.

La transferencia transplacentaria de anticuerpos tipo IgG antipertussis es relativamente baja, y se mide por el índice de opsonofagocítico, el índice de aglutinación o fijación del complemento. Estudios demuestran que tan solo 2-12 % de los bebés superan los niveles de anticuerpos maternos, y que los títulos más altos se encuentran en los bebés nacidos de madres con antecedentes de tos ferina o inmunización materna<sup>(17)</sup>. Sin embargo, investigaciones más recientes han mostrado resultados contradictorios sobre la eficacia relativa de la transferencia materna transplacentaria de IgG específica contra la tos ferina. A pesar de que un estudio demostró que la toxina pertúsica (PT) IgG podría ser transferido de manera más eficiente que la IgG contra otros antígenos antipertúsicos, otros 15 estudios no encontraron diferencias entre los diferentes antígenos contra pertussis.

En la siguiente grafica se ilustran los niveles séricos de IgG contras PT a través del tiempo desde el nacimiento hasta los 3 meses de edad, comparando los hijos de madres no vacunadas contra los hijos de madres que si recibieron la vacuna durante el embarazo.

**Figura 1.** Relación de edad y niveles de anticuerpos contra *B.pertussis*<sup>(18)</sup>



Fuente: Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. Clin Infect Dis. 2013;56(4):539-44.

#### 4.3.2 *Efectividad de la vacuna*

Datos de notificación de la tos ferina de la época prevacunal (antes de 1980), proporcionan evidencia indirecta de que los anticuerpos maternos proporcionan un corto tiempo de protección contra la tos ferina fatal, con tasas de mortalidad por tos ferina en el primer mes de vida de aproximadamente un tercio de los presentados en el segundo y tercer mes de vida <sup>(17)</sup> . Por el contrario, la estadística sobre vigilancia de la tos ferina en la era vacunal ratifica que no existe una diferencia sustancial en la mortalidad relacionada con la tos ferina entre el primer y segundo mes de vida.

La posibilidad de proteger a los infantes contra la tos ferina mediante la inmunización de sus madres durante el tercer trimestre del embarazo se ha investigado desde el año 1930. Después de la inmunización materna, las concentraciones de anticuerpos contra la tos ferina en lactantes oscilaron entre el 50 % de los títulos materno, se estima que los recién nacidos de madres inmunizadas tendrán 2.9 veces más niveles de anticuerpos contra la tos ferina que los recién nacidos de madres no inmunizadas<sup>(19)</sup>.

Diferentes pruebas piloto se han realizado con métodos de ELISA para medir las concentraciones de IgG específicos contra la tos ferina: PT (toxina pertúsica), hemaglutinina filamentosa (FHA), proteínas fimbriales (FIM), y pertactina (PRN). Principalmente la medición de anticuerpos maternos como la PT e IgG de FHA, son utilizados como marcadores serológicos para evaluar la efectividad de la vacuna Tdap en mujeres embarazadas. Estos anticuerpos tienen una vida media de 5 semanas ( 36,3 y 40,3 días, respectivamente).

#### 4.3.3 *Efectos adversos y complicaciones*

Existen pocos estudios sobre la seguridad de la vacuna Tdap en mujeres embarazadas. Sin embargo, la ACIP concluyó que los datos disponibles no sugieren una frecuencia elevada o patrones inusuales de eventos adversos en mujeres embarazadas que reciben Tdap y que los escasos eventos adversos serios reportados eran improbablemente relacionados con la vacuna.

Respecto a la seguridad de la vacuna, el año 2014 se publicó un estudio retrospectivo de cohorte cuyo objetivo fue medir si la vacunación con Tdpa provocaba aumento del riesgo obstétrico, se analizaron 123.494 mujeres embarazadas. Se concluyó que la vacunación con Tdpa en mujeres embarazadas no aumentaba significativamente el riesgo de desarrollo de síndrome hipertensivo del embarazo, corioamnionitis, parto prematuro (< 37 semanas de gestación) o pequeño para la edad gestacional ( $p < 0.10$ ). (42)

En cuanto a la interferencia con la respuesta inmune del lactante, diversos estudios sugieren que en lactantes cuyas madres recibieron vacuna Tdap durante el embarazo, la producción de anticuerpos específicos anti-pertussis por parte del lactante puede verse inhibida por los anticuerpos maternos antipertussis. Aunque este fenómeno no es del todo claro, la evidencia sugiere que este fenómeno sería corto, debido a que los anticuerpos maternos declinan rápidamente.

Por otra parte, estudios han comprobado que la costo-efectividad de la vacunación en mujeres embarazadas es mayor comparado con otros métodos de vacunación, como por ejemplo la inmunización a las mujeres en el posparto o la “estrategia del nido” (20).

#### 4.4 Estado del arte

Los autores Roice y colaboradores de la Colaboración Cochrane realizaron un estudio tipo revisión sistémica y metanálisis, publicado en la revista *Clinical Infectious Diseases* en febrero de 2016, evaluando la eficacia o efectividad de una o de las dos vacunas (acelular y/o enteras). El objetivo fue evaluar el efecto protector de las vacunas antipertussis actuales e incluyeron estudios en los que los pacientes recibieran 3 dosis de las vacunas según los parámetros definidos por la OMS .

Los resultados de los estudios demostraron que la inmunidad conferida por las vacunas acelulares en la infancia disminuye rápidamente en los primeros años después de la finalización de la vacunación. En contraste, la vacuna de la tos ferina de células enteras confiere protección más duradera con una efectividad de 94% (21).

## 5. Objetivos

### 5.1 *Objetivo general*

Evaluar la evidencia sobre la efectividad de la vacuna Tdap acelular aplicada durante la gestación mediante el paso transplacentario de anticuerpos maternos contra la tosferina en el neonato y lactante menor de 2 meses en una revisión sistemática de literatura.

### 5.2 *Objetivos específicos*

- Evaluar la protección del recién nacido y el lactante menor de 2 meses por el paso transplacentario de anticuerpos protectores contra *B. pertussis* según la literatura disponible.
- Establecer qué periodo de la gestación brinda mejores niveles de anticuerpos según la literatura contra el componente de pertusis (toxina pertúsica /pertactin) de la vacuna Tdap.
- Determinar los posibles efectos adversos en el recién nacido y/o en la madre de la vacuna Tdap aplicada en gestantes.

## 6. Metodología

### 6.1 Diseño y tipo de estudio

Es un estudio tipo revisión sistemática de literatura. Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos para encontrar la evidencia en torno a la efectividad de la aplicación de la vacuna acelular antipertussis aplicada durante la gestación mediante el paso transplacentario de anticuerpos que permitan protección al neonato y el lactante menor de 2 meses contra *Bordetella pertussis*, en los artículos encontrados en las principales bases de datos durante el periodo comprendido entre 2010 y 2016.

### 6.2 Planteamiento de hipótesis

La vacuna acelular antipertussis aplicada en gestantes ofrece protección efectiva contra la enfermedad en el neonato y en los lactantes menores de 2 meses por el paso de anticuerpos transplacentarios.

### 6.3 Estrategia PICOT

*Participantes:* Neonatos y lactantes hasta 2 meses de edad

*Intervención:* vacunación en la embarazada con Tdap

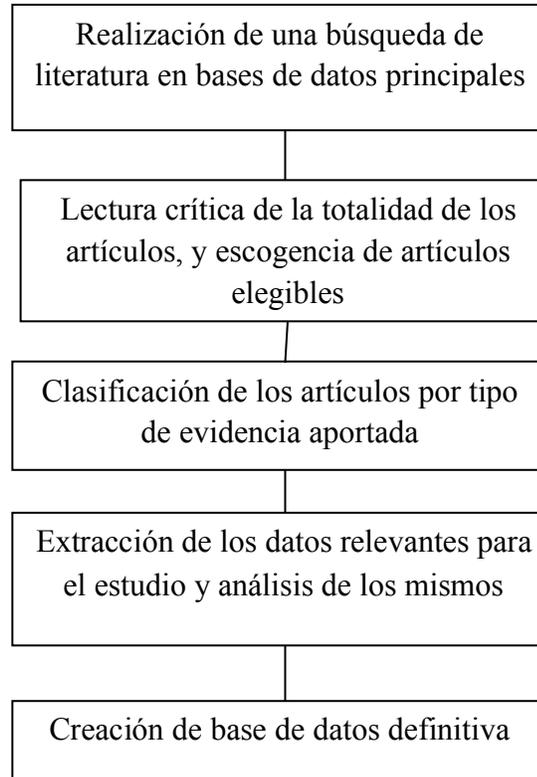
*Comparación:* Hijos de Madres vacunadas durante la gestación versus hijos de madres no vacunadas durante la gestación.

*Desenlaces:* Niveles de anticuerpos en el recién nacido y en el lactante menor de 2 meses de madres vacunadas vs no vacunadas. Entre el grupo de niños de madres vacunadas se evaluará la respuesta de anticuerpos de acuerdo al periodo de administración de la vacuna (20-27 semanas EG y 28-32 semanas de EG) y otros desenlaces asociados a la vacunación como morbilidad neonatal, mortalidad neonatal, efectos adversos en neonato, efectividad de la vacuna Tdap.

*Tipos de estudio:* Observacionales, analíticos, experimentales.

## 6.4 Diagrama del protocolo

**Figura 2.** Diagrama de realización del protocolo



## 6.5 Técnicas de recolección de información

### 6.5.1 Estrategia de búsqueda para identificación de estudios

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos; la cual, para PUBMED se usará la siguiente:

((("whooping cough"[MeSH Terms] OR ("whooping"[All Fields] AND "cough"[All Fields]) OR "whooping cough"[All Fields] OR "pertussis"[All Fields]) AND ("vaccines, acellular"[MeSH Terms] OR ("vaccines"[All Fields] AND "acellular"[All Fields]) OR "acellular vaccines"[All Fields] OR ("acellular"[All Fields] AND "vaccine"[All Fields]) OR "acellular vaccine"[All Fields])) AND (("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]) AND passive[All Fields])

Se hicieron variaciones para otras bases de datos, mediante la combinación de los términos MeSH descritos

#### 6.5.2 *Términos y conjunto de términos para la búsqueda:*

- Términos MESH: "Infant, Newborn", " Pertussis Tdap vaccine", "immunization passive", "pertussis-specific immunoglobulin G (IgG)" y asociaciones de los diferentes términos
- Términos claves: Pertussis acelular vaccine or Tdap vaccine AND passive immunization

#### 6.5.3 *Bases de datos*

- Pubmed
- Embase
- Tripdatabase
- Cochrane
- Ovid
- Bireme
- Science direct
- Redalyc, Inbiomed, Medigraphic.

#### 6.5.4 *Identificación de artículos*

Pasos	Actividad
Primer paso	Seleccionar por títulos y resumen
Segundo paso	Aplicación de criterios de inclusión y exclusión (categorías definidas posteriormente)
Tercer paso	Clasificación de los artículos y obtención de textos completos
Cuarto paso	Revisión de textos completos

Quinto paso	Definición de los artículos y extracción de la evidencia
-------------	--

## 6.6 Criterios de elegibilidad

### *Criterios de inclusión*

Se incluyeron todos los artículos que tuvieran información acerca de efectividad de la vacuna acelular antipertussis en mujeres embarazadas, que tuvieran las siguientes características:

- Ensayos clínicos controlados y aleatorizados, estudios de casos y controles y cohortes.
- Población: recién nacido hasta los 2 meses de edad.
- Información acerca de la aplicación de la vacuna acelular de laboratorios Glaxo SmithKline (Boostrix).
- Información acerca de la comparabilidad entre casos y controles o expuestos y no expuestos, definida como la pertenencia a una misma base de estudio de los dos grupos de comparación.

### *Criterios de exclusión*

- Artículos descriptivos, narraciones o cartas al editor
- Estudios sin resultados en cuanto a efectividad
- Estudios que no tengan datos originales

*Con respecto a la población de estudio los criterios de exclusión son:*

- Recién nacido con bajo peso al nacer menor de 2000 gr
- Administración de inmunoglobulinas o cualquier producto sanguíneo en los seis meses anteriores al parto.
- Hijos de madres que hayan recibido inmunosupresores durante el embarazo, incluyendo dosis altas de esteroides.
- Infección por tos ferina documentada en los últimos 5 años

### *6.7 Definición de desenlaces*

- Morbilidad neonatal: cualquier caso sospechoso y/o confirmado de tosferina en el neonato
- Mortalidad neonatal: muerte durante el 1 mes de vida, en quien se compruebe cultivo o estudio molecular positivo para B. Pertussis.
- Efectos adversos en neonato: interferencia con la respuesta inmune del recién nacido.
- Niveles anticuerpos: respuesta de anticuerpos frente a pertactina, toxina pertúsica y fimbrias tipo 2 y 3, en niños cuyas madres fueron vacunadas versus niños cuyas madres no fueron vacunadas, así como niveles de anticuerpos frente a hemaglutinina filamentosa
- Efectividad de la vacuna: menos casos de tos ferina, % protección poblacional, hospitalizaciones y muertes en niños menores de un año y a un menor costo comparado con la estrategia de nido medible en forma cuantitativa.
- Edad gestacional óptima para aplicación de vacuna: es el momento adecuado para obtener una respuesta inmunológica adecuada para la madre y el feto. Actualmente la recomendación es segundo o tercer trimestre del embarazo para la vacunación, dado que existe una alta correlación en los niveles de anticuerpos en las muestras de suero procedentes de la madre y de los recién nacidos de madres vacunadas durante el embarazo, confiriendo una protección suficiente durante el primer mes de vida a los recién nacidos.

### *6.8 Control de errores y evaluación de estudios*

Todos los artículos elegibles para su inclusión en la revisión sistemática fueron evaluados mediante la escala de evidencia de Oxford (22).(Ver tabla 3). Adicionalmente se calculó el alfa de Cronbach para evaluar la consistencia interna de los estudios entre sí.

**Tabla 3.** *Escala para la clasificación de la evidencia*

<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Grado de recomendación</b>	<b>Tipo de estudio</b>
I A	A	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos (con homogeneidad)
1 B	A	Ensayo clínico (con intervalo de confianza cerrado)
1 C	A	Estudio de todo o nada
2 A	B	Revisión sistemática de estudios de cohortes
2 B	B	Estudio de cohorte de alta calidad o ensayo clínico de baja calidad (seguimiento <80%)
2 C	B	Estudios ecológicos
3 A	B	Revisión sistemática de estudios de casos y controles
3 B	C	Estudio de casos y controles
4	D	Series de casos
5	D	Opinión de expertos

Tomado de: Sharon E. Straus, W. Scott Richardson, Paul Glasziou, and R. Brian Haynes. *Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM* (3rd ed). Edinburgh: Churchill Livingstone, 2005.

### 6.9 Plan de análisis

Inicialmente se hizo una búsqueda en las principales bases de datos, fueron seleccionadas según los criterios de selección para los artículos mediante términos MeSH, se realizó mediante la declaración PRISMA®(23) una lectura crítica de los artículos, inicialmente se clasificaron según la pertinencia en el título, en el resumen y, según la evidencia presentada se realizó selección de aquellos que son relevantes y se excluirán aquellos en que se vea afectada la validez externa del estudio. Se tendrá en cuenta el cegamiento y aleatorización de los sujetos del estudio. Se extrajeron los datos relacionados con los objetivos del estudio. Se realizó un análisis narrativo de los datos para presentar, comparando los resultados en las poblaciones de los diferentes estudios. Para evaluar la consistencia interna de los estudios se calculó el alfa de Crohnbach.

## **7. Consideraciones éticas**

Esta es una investigación de tipo documental, clasificada como estudio sin riesgo según la resolución 8430/93<sup>(24)</sup>.

Se tuvieron en cuenta los principios generales de la Declaración de Helsinki, con determinación de los riesgos, beneficios y costos, así como las consideraciones particulares descritas en el protocolo.

Se tuvieron en cuenta todos los artículos que sigan los principios de la declaración de Belmont<sup>(25)</sup> en los cuales se describen los principios bioéticos para investigación de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía.

Se contó con la aprobación y aval del comité de investigación del departamento de Epidemiología de la Universidad para la realización del mismo.

No es necesario consentimiento informado debido a que la información sale de artículos.

No se tienen conflictos de interés, ni relación alguna con industria farmacéutica.

## 8. Aspectos administrativos

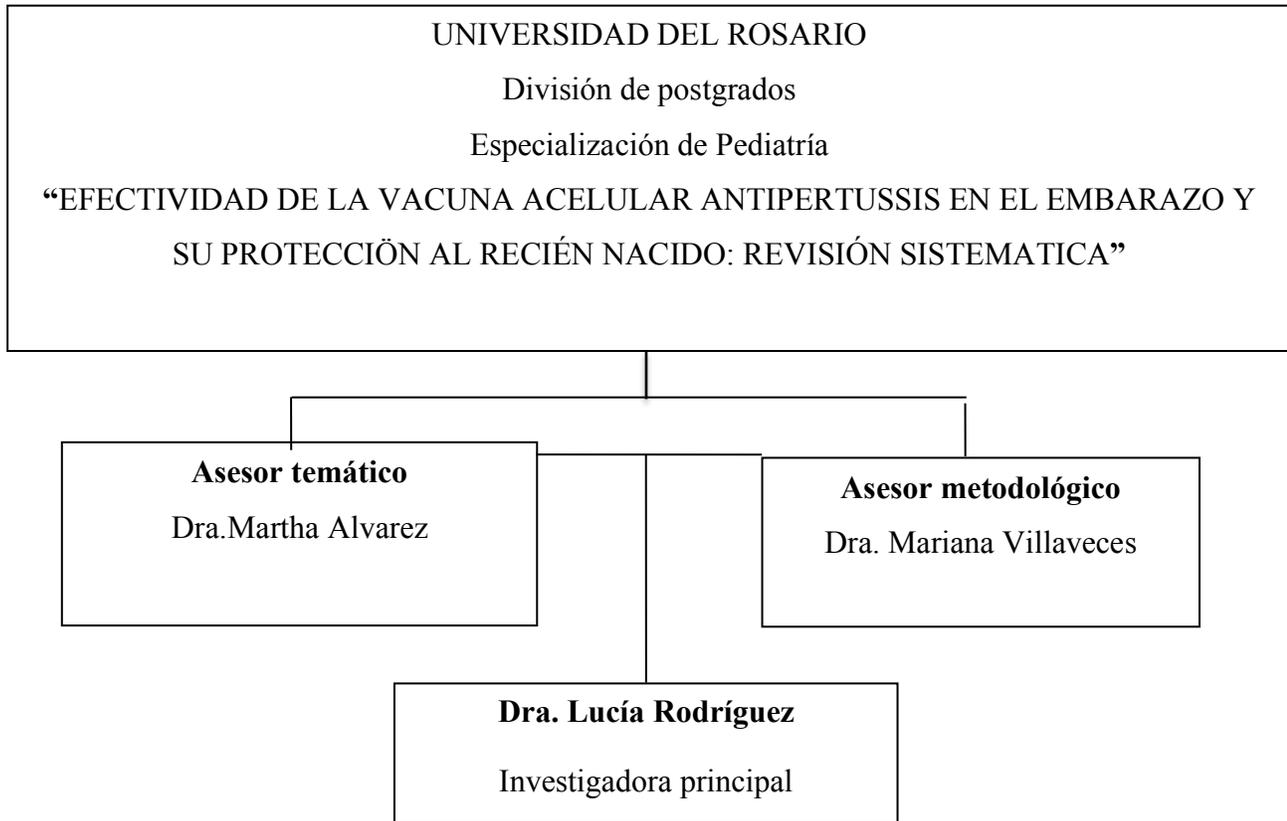
### 8.1 Cronograma

Actividad	Fechas
Elaboración del anteproyecto y estudio de pregunta de investigación	Enero – Octubre de 2015
Búsqueda en bases de datos de bibliografía que respalden la pregunta de investigación	Junio– Diciembre de 2015
Ajustes según sugerencias de asesores	Enero de 2016
Búsqueda de artículos para seleccionar	Febrero 2016 –Junio de 2016
Lectura de artículos que cumplan criterios de inclusión	Julio – Diciembre de 2016
Elaboración de protocolo	Julio – Diciembre de 2016
Filtro para la escogencia de los artículos y ajustes del protocolo	Enero – Marzo de 2017
Extracción de los datos pertinentes de cada artículo	Abril 2017 – Mayo de 2017
Elaboración de análisis de los artículos	Junio 2017
Correcciones proyecto de investigación	Junio 2017 – Septiembre 2017
Elaboración y entrega del informe del estudio	Octubre 2017
Inicio de tramites de publicación de artículo en revista indexada	Noviembre 2017

8.2 Presupuesto

<b>RUBROS</b>		<b>Valor</b>	<b>SUBTOTAL</b>
Personal		No financiable	
Materiales		\$ 150.000,00	\$ 150.000,00
Material bibliográfico		\$ 100.000,00	\$ 100.000,00
Servicios técnicos		\$ 100.000,00	\$ 100.000,00
Software		\$ 200.000,00	\$ 200.000,00
		<b>Valor</b>	<b>\$ 550.000,00</b>
<b>MATERIALES</b>	<b>JUSTIFICACION</b>		<b>SUBTOTAL</b>
Papelería	Informes	\$ 100.000,00	\$ 100.000,00
Cds	Informe de proyectos	\$ 50.000,00	\$ 50.000,00
		<b>Valor</b>	<b>\$ 150.000,00</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>			<b>SUBTOTAL</b>
Búsqueda de base de datos		\$ 100.000,00	\$ 100.000,00
Subtotal		\$ 100.000,00	\$ 100.000,00
<b>SERVICIOS</b>			
Transporte		\$ 200.000,00	\$ 200.000,00
Internet		\$ 100.000,00	\$ 100.000,00
Celular		\$ 50.000,00	\$ 50.000,00
		<b>SUBTOTAL</b>	<b>\$ 350.000,00</b>
		<b>TOTAL</b>	<b>\$1.100.000,00</b>

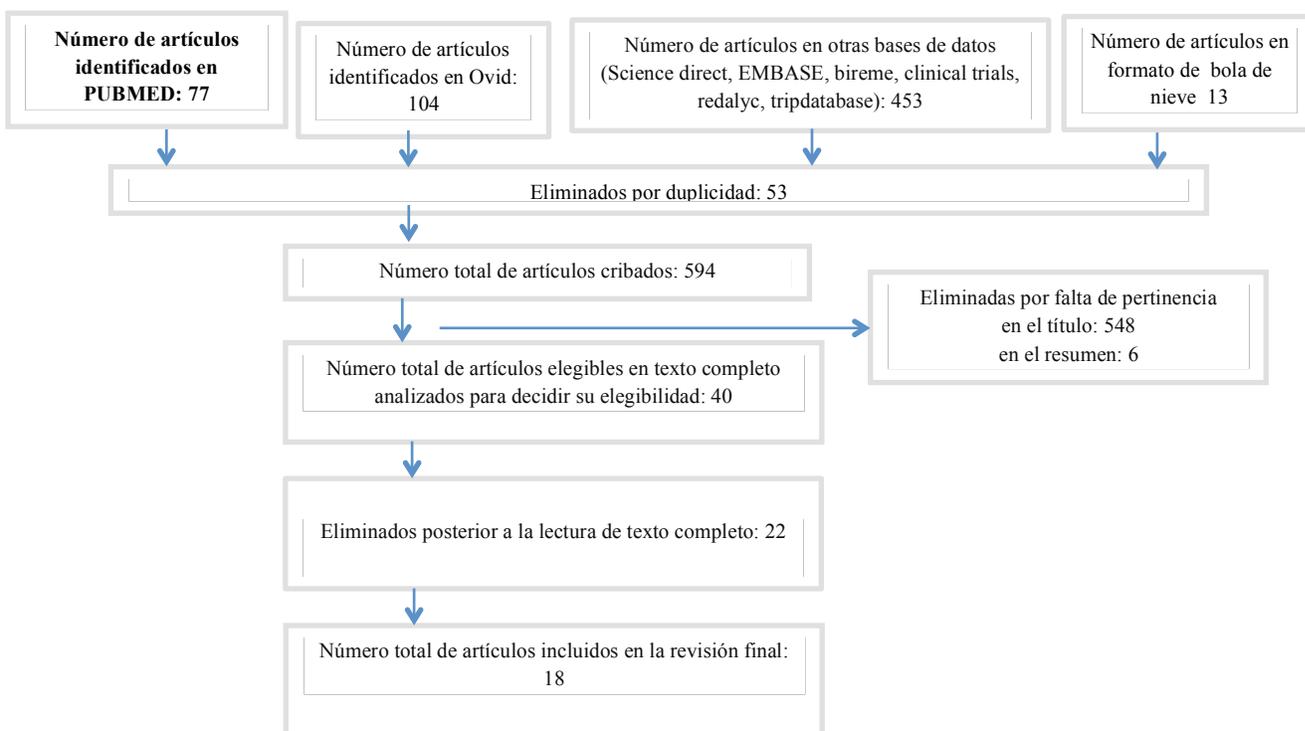
8.3 Organigrama



## 9. Resultados

Mediante una revisión sistemática de la literatura se evaluó la evidencia disponible hasta la fecha sobre la eficacia de la vacuna Tdap acelular aplicada durante la gestación mediante el paso transplacentario de anticuerpos maternos contra la tosferina en el neonato y en el lactante menor de 2 meses. Se incluyeron artículos originales, observacionales, analíticos y experimentales.

**Figura 1.** *Flujograma que muestra el proceso de selección de artículos (basado en la declaración PRISMA)(26)*



Según la búsqueda de los artículos en las bases de datos descritas, se encontraron 647 artículos, de los cuales 53 estaban duplicados. Se realizó la lectura completa de 97 artículos para su análisis y extracción de evidencia.

**Tabla 4.** *Resultados de la búsqueda en la literatura por bases de datos.*

<b>Bases de datos</b>	<b>Encontrados</b>	<b>Incluidos</b>	<b>Duplicado</b>
Pubmed	77	19	15
Science direct	322	16	6
Tripdatabase	65	1	1
Embase	22	8	6
Bireme	12	2	1
Cochrane	2	0	0
Clinical trials (cochrane)	13	6	2
Redalyc inbiomed, medigraphic	9	0	0
Ovid	104	16	12
Proquest (gris)	8	0	0
Bola de nieve	13	13	10

Fuente: Autora, 2015

La principal base de datos fue PubMed (14 artículos incluidos) seguida de Ovid (con 12 artículos incluidos), Embase y Science Direct (con 6 artículos).

**Tabla 5.** *Causas de exclusión*

<b>Causa de exclusión</b>	<b>N</b>
Título	548
Pertinencia en el resumen	6
Desenlace medible	3
Tipo de estudio	13
Repetidos	53

Fuente: Autora, 2017

La principal causa de exclusión fue la falta de pertinencia en el título con 548 artículos. En menor proporción la duplicidad en diferentes bases de datos con 53 artículos seguido del tipo de estudio con 13 artículos.

Para realizar la evaluación metodológica de los estudios, estos se clasificaron mediante la escala de evidencia de literatura posterior a su lectura completa.

Para la evaluación crítica de los estudios se tuvo en cuenta entre otras características la aleatorización y cegamiento de los sujetos participantes. Teniendo en cuenta la evidencia, se clasificaron los artículos por su calidad de evidencia, se encontraron 2 artículos (10.53%) con evidencia tipo IA, 2 artículos (10.53%) con evidencia tipo IB, 2 artículos (10.53%) con evidencia tipo IIA, 5 artículos (26.32%) con evidencia tipo IIB y 7 artículos (42.11%) con evidencia III.

**Tabla 6.** *Relación de artículos con el tipo de estudio*

numero de art	titulo	autores	año	Tipo de estudio
1	Association of Tdap Vaccination With Acute Events and Adverse Birth Outcomes Among Pregnant Women With Prior Tetanus-Containing Immunizations	Sukumaran L(1), McCarthy NL(2), Kharbanda EO(3), McNeil MM(2), Naleway AL(4), Klein NP(5), Jackson ML(6), Hambidge SJ(7), Lugg MM(8), Li R(2), Weintraub ES(2), Bednarczyk RA(9), King JP(10), DeStefano F(2), Orenstein WA(11), Omer SB(12).	2015	Cohorte retrospectiva
2	Safety and Immunogenicity of Tetanus Diphtheria and Acellular Pertussis Immunization During Pregnancy	Leibson T(1), St-Onge M, Koren G.	2014	Ensayo clínico randomizado aleatorizado doble ciego
3	Immunization of pregnant women against pertussis: the effect of timing on antibody avidity.	Abu Raya B(1), Bamberger E(2), Almog M(3), Peri R(4), Srugo I(5), Kessel A(3).	2015	Cohorte retrospectiva
4	Combined tetanus-diphtheria and pertussis vaccine during pregnancy: transfer of maternal pertussis antibodies to the newborn	Vilajeliu A(1), Goncé A(2), López M(2), Costa J(3), Rocamora L(3), Ríos J(4), Teixidó I(2), Bayas JM(5); PERTU Working Group.	2015	Observacional prospectivo
5	A case-control study to estimate the effectiveness of	Dabrera G(1), Amirthalingam G(2),	2015	Casos y controles

	maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013.	Andrews N(3), Campbell H(2), Ribeiro S(2), Kara E(2), Fry NK(4), Ramsay M(2).		
6	Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England:an observational study.	Amirthalingam G(1), Andrews N(2), Campbell H(3), Ribeiro S(1), Kara E(1), Donegan K(4), Fry NK(5), Miller E(1), Ramsay M(1).	2014	Estudio Observacional prospectivo
7	The effect of timing of maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy on newborn pertussis antibody levels - a prospective study.	Abu Raya B(1), Sruogo I(2), Kessel A(3), Peterman M(4), Bader D(5), Gonen R(6), Bamberger E(4).	2014	Estudio prospectivo
8	Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants.	Healy CM(1), Rench MA, Baker CJ.	2013	Observacional prospectivo
9	Effect of a prepregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants.	Leuridan E(1), Hens N, Peeters N, de Witte L, Van der Meeren O, Van Damme P.	2011	Estudio prospectivo multicéntrico
10	Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy.	Hardy-Fairbanks AJ(1), Pan SJ, Decker MD, Johnson DR, Greenberg DP, Kirkland KB, Talbot EA, Bernstein HH.	2013	Estudio cohorte
11	Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels	Gall SA(1), Myers J, Pichichero M.	2011	Retrospectivo de cohorte
12	Pertussis vaccination during pregnancy: Antibody persistence in infants	Alba Vilajeliu (1), Laia Ferrer(2), Jordina Munrós (3), Anna Goncé (4), Marta López(5), Josep Costa (6) José M. Bayas	2016	Observacional prospectivo
13	Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Results of a prospective controlled cohort study	Kirsten Maertensa (1), Raïssa Nadège Caboréb (2), Kris Huygenb (3), Niel Hensc (4),	2016	Cohorte prospectiva

		Pierre Van Dammea (5), Elke Leuridana (6)		
14	Safety and Immunogenicity of Tetanus Diphtheria and Acellular Pertussis (Tdap) Immunization During Pregnancy in Mothers and Infants A Randomized Clinical Trial	Flor M. Munoz (1); Nanette H. Bond (2); Maurizio Maccato (3); Phillip Pinell (4); Hunter A. Hammill (5); Geeta K. Swamy (6); Emmanuel B. Walter (7); Lisa A. Jackson (8); Janet A. Englund (9); Morven S. Edwards (10); C. Mary Healy (11); Carey R. Petrie (12) Jennifer Ferreira (13); Johannes B. Goll (14); Carol J. Baker (15)	2014	Ensayo clínico aleatorizado
15	Pertussis vaccination during pregnancy in Vietnam: Results of a randomized controlled trial	Thu Hoang H, Leuridan E, Maertens K, Dac Nguyen T, Hens N, Ha Vu N, Nadège Caboré R, Duong H, Huygen K, Van Damme P, Dang A	2015	Ensayo clínico aleatorizado
16	Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccine during Pregnancy: Pregnancy and Infant Health Outcomes	Shakib J, Korgenski K, Sheng X, Varner M, Pavia A, Byington C.	2013	Estudio retrospectivo de cohorte
17	Seroprevalance of pertussis antibodies in maternal and cord blood of preterm and term infants	Ercan T, Sonmez C, Vural M, Erginoz E, Torunoğlu M, Perk Y	2013	observacional
18	Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis	Eberhardt C, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, Boukrid M, Combescure C, Othenin-Girard V, Chilin A, Petre J, Martinez de Tejada B, and Siegrist C	2016	Estudio Observacional prospectivo

### Análisis narrativo

Con el fin de evaluar la efectividad de la vacuna, teniendo en cuenta los títulos de anticuerpos en los neonatos, se encontraron un total de 8/18 artículos que compararon hijos de madres vacunadas versus hijos de madres no vacunadas. Todos mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) a favor de la vacuna (niveles de títulos de

anticuerpos más altos(27) (28) (29) (30) (31) (32) (33); tan solo un artículo (34) mostró títulos más altos pero sin diferencias significativas en los niveles de anticuerpos de menores de dos meses hijos de madres vacunadas.

Entre ellos, un ensayo clínico aleatorizado (29) (un artículo con evidencia IA) encontró que los recién nacidos de madres que recibieron Tdap durante el embarazo, tuvieron concentraciones significativamente mayores de antitoxina diftérica ( $P .001$ ), antitoxina tetánica ( $P .004$ ), anticuerpos contra la toxina pertussis ( $P .001$ ) y hemaglutinina filamentosa ( $P .002$ ) en comparación con recién nacidos de madres que no recibieron la vacuna Tdap, con resultados estadísticamente significativos.

Evaluando la eficacia de la vacuna, en casos que compararon refuerzo versus inmunización completa en madres gestantes se encontraron dos artículos. El primero (35) comparó pacientes que no recibieron refuerzo encontrando que los títulos de anticuerpos en los niños al mes de vida fueron más altos 81% vs 35% ( $p 0.05$ ) que en pacientes que recibieron refuerzo, mientras que el otro artículo (36) encontró que al comparar los datos antes y después del refuerzo, los niños tenían niveles más altos de anticuerpos, hasta en 22.8 veces más que pacientes que no recibieron Tdap. Las concentraciones de anticuerpos frente a los antígenos de pertussis antes y después de la dosis de refuerzo fueron comparables (prebooster: Tdap grupo 1,0- a 1,2 veces más alto que los controles, postbooster: 0,9 a 1,0 veces menor).

#### Edad gestacional del neonato (pretérmino vs a término)

En cuanto a la comparación de los títulos de anticuerpos relacionados por edad gestacional en el neonato, se encontró un artículo que afirma (37) que la media geométrica de los títulos de anti-PT en cordón fueron significativamente más bajos en el grupo de recién nacidos pretérmino que en el grupo de recién nacidos a término, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.037$ ). El grupo de recién nacidos pretérmino presentó niveles bajos de anti-PT, estadísticamente significativos con relación al grupo de recién nacidos a término ( $p= 0.002$ ).

### Efectividad de la vacuna

Se encontraron dos artículos que evaluaron la efectividad en términos de porcentaje, uno (38) reportó 94% y otro (39) 90%.

### Edad gestacional aplicación

En cuanto a la comparación de la edad gestacional ideal para aplicar la vacuna, teniendo en cuenta la respuesta inmune de los neonatos, se encontraron 3 artículos.

El primer estudio (27) considera que el momento ideal durante el embarazo para la vacunación es entre las semanas 27-30.

El segundo estudio (34) afirma que la vacunación en mujeres embarazadas durante el tercer trimestre es igual de tolerable a las que se vacunan durante el segundo trimestre y genera respuesta inmune adecuada, con diferencias significativas al compararlo con mujeres no embarazadas.

El tercer artículo (33) comparó la influencia de la inmunización o aplicación de la vacuna Tdap en el segundo trimestre (semana gestacional 13-25) versus el tercer trimestre ( $\geq$  semana gestacional 26). Se encontró que la media geométrica de los títulos de anti-PT en sangre de cordón fueron significativamente superiores en hijos de mujeres embarazadas que se vacunaron en el segundo trimestre versus los hijos de mujeres embarazadas que se vacunaron en el tercer trimestre ( $p < 0.001$ ). La media geométrica de los títulos (GMC) de anti-FHA en sangre de cordón fueron igualmente significativamente superiores en hijos de mujeres embarazadas que se vacunaron en el segundo trimestre versus los hijos de mujeres embarazadas que se vacunaron en el tercer trimestre ( $p < 0.001$ ).

Como la selección de las mujeres embarazadas no fue aleatoria, se ajustaron las GMC de acuerdo características como edad, edad gestacional, número de partos, respuesta de la inmunización, entre otras. Las GMC ajustada para anti-PT y anti-FHA confirmaron que los niveles de títulos de estos anticuerpos en sangre de cordón fueron significativamente mayores en hijos de mujeres embarazadas que se vacunaron en el segundo trimestre versus mujeres embarazadas que se vacunaron en el tercer trimestre ( $p < 0.001$ ). La tasa de

seroprotección fue del 80% y el 55% para el periodo de inmunización del segundo y el tercer trimestre respectivamente. Se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p < 0.001$ ). La seropositividad fue frecuente en la mayoría de los casos. Para anti-PT fue del 98% en inmunizaciones realizadas en el segundo trimestre y el 86% en inmunizaciones realizadas en el tercer trimestre.

Por otro lado se encontró un estudio (18) en el cual midieron los anticuerpos antipertussis de madres vacunadas dos años antes del embarazo versus pacientes inmunizadas durante el embarazo para evaluar la protección a los neonatos contra *B. pertussis* encontrando que no hubo diferencia en la transferencia en madres inmunizadas antes versus durante el embarazo (121% vs 186% respectivamente ( $p 0.46$ ).

#### Eventos adversos

Al valorar la aparición de eventos adversos(40) tales como fiebre, reacciones alérgicas o reacciones locales, después de aplicar la vacuna tanto en la madre como en el recién nacido, se encontró que no existen diferencias significativas ( $p 0.45$ ) en pacientes que recibieron la vacuna durante el embarazo versus pacientes vacunadas cinco años antes del embarazo.

#### Transferencia placentaria

Con respecto a la transferencia placentaria se encontró en un artículo (28) que la tasa de transferencia placentaria fue 146.6% al nacimiento y del 66% a los dos meses de edad. Los anticuerpos contra pertussis fueron encontrados en 94.7% de los hijos de madres vacunadas con valores por encima de  $PT > 10$  por ml. Hubo diferencias estadísticamente significativas con pacientes que no habían sido vacunadas ( $p < 0.05$ ).

Con respecto a los niveles de anticuerpos después del nacimiento (30), se encontró que los anticuerpos IgG anti-PT disminuían significativamente después del nacimiento y el factor principal para títulos de IgG altos a los 2 meses fue un nivel más alto de anticuerpos del cordón umbilical al nacimiento, especialmente en madres inmizadas.

### Otras pruebas para medir la respuesta inmune como IgA de Pt

Al evaluar mediante otras pruebas diagnósticas se encontró en un artículo (29) que los recién nacidos de madres que recibieron Tdap durante el embarazo tuvieron concentraciones significativamente mayores de antitoxina diftérica ( $p .001$ ), antitoxina tetánica ( $p .004$ ) y anticuerpos contra la toxina pertussis ( $p .001$ ), hemaglutinina filamentosa ( $p .002$ ) en comparación con recién nacidos de madres que no recibieron Tdap con resultados significativos.

Otro estudio (27) que evaluó la presencia de IgA de Pt y de FHA encontró que la proporción de transferencia de anticuerpos maternos fue significativamente mayor en las mujeres no vacunadas en comparación con las mujeres inmunizadas con resultados significativos ( $p < 0.05$ ).

En otro estudio (32) se evaluaron medidas de los niveles de Inmuglobulina G (IgG) contra los antígenos del tétano (TT), difteria (DT), toxina pertussis (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA) y pertactina (Prn). La media geométrica de los títulos de anticuerpos IgG contra PT, FHA y Prn en el nacimiento presentaron diferencias estadísticamente significativas en hijos de mujeres que recibieron la vacuna Tdap durante el embarazo en comparación a los hijos de madres del grupo control (anti PT  $p < 0.001$ ), (anti FHA  $p < 0.001$ ), (anti Prn  $p < 0.001$ ) antes y después del nacimiento.

### Otros desenlaces

Se encontraron dos estudios que evaluaron otros desenlaces diferentes a los títulos de anticuerpos, pero directamente relacionados con la respuesta inmunológica a la vacuna contra *B pertussis*.

Uno de ellos (39), evaluó la cantidad de admisiones al hospital por tosferina infantil en hijos de pacientes vacunadas versus no vacunadas durante gestación. Se concluye que la vacuna Tdap puede proporcionar hasta un 90% de protección contra la enfermedad por *B. pertussis* infantil (440 vs 140 admisiones) con diferencias estadísticamente significativas.

Por otro lado (15) se evaluó el riesgo de aborto espontáneo, nacimiento pretérmino y anomalías congénitas en pacientes que recibieron vacuna y las que no durante la gestación. El riesgo de aborto espontáneo fue 2.9% (IC 95% 0.9% - 7.7%  $p$  0.019), riesgo de nacimiento pretérmino 6.0% (IC 95 % 2.8%-11.8%  $p$  0.53), de anomalías congénitas 5/134  $p$  0.74. No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de nacimiento pretérmino ni presencia de anomalías congénitas. La edad gestacional y peso al nacer fueron comparables entre los grupos.

## 10. Discusión

En los últimos años se ha observado el resurgimiento de la tosferina, una infección potencialmente letal en neonatos y lactantes en sus dos primeros meses de vida. Se han buscado nuevas estrategias de vacunación destinadas a reducir la mortalidad infantil y evitar casos fatales por *B. pertussis*, incluida la vacunación para las mujeres embarazadas. Esta estrategia fundamentada en el paso efectivo de anticuerpos maternos al neonato a partir de la semana 28 de gestación, se incorporó en el 2011 en los Estados Unidos (EE.UU) y fue seguido por otros países como Reino Unido y otros países en Europa y América (41). Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado considerar la vacunación durante el embarazo en países donde el coqueluche es un importante problema de salud pública en neonatos.(42).

Por medio de la presente revisión sistemática de la literatura se evaluó la evidencia sobre la efectividad de la vacuna acelular antipertussis mediante la medición de los niveles de anticuerpos contra *B. pertussis* en el neonato e infante menor de dos meses, reflejando el paso transplacentario de anticuerpos maternos contra la tosferina. Así mismo, se identificaron otras mediciones que pudieran reflejar datos sobre la efectividad de la vacuna como tal.

Después de una búsqueda exhaustiva y mediante el análisis de 18 artículos finalmente depurados, más del 50% de ellos con evidencia alta (según la escala de Oxford para Medicina Basada en la Evidencia), se demuestra una alta efectividad de la estrategia, por encima de 90%, con un bajo costo.

Uno de los artículos revisados,(28) demuestra que un porcentaje mayor del 94% de los lactantes hijos de 132 madres que recibieron la vacunación Tdap durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, presentaron niveles de anticuerpos anti-pertussis mayores o iguales a 10 UI/ml (estadísticamente significativo, valor de  $p < 0.05$ ). De igual forma, la tasa de transferencia placentaria fue 146.6% al nacimiento y del 66% a los dos meses de edad respectivamente. Estos resultados son coherentes con los resultados de otros estudios (34) que han soportado que la vacunación materna durante el embarazo está asociada con niveles significativamente más altos de anticuerpos contra la tosferina al nacer, tanto en las madres como en los recién nacidos. Por otra parte, se evidenció que a pesar de que no hay un correlato serológico aceptado de protección establecido, los altos niveles de anticuerpos contra la tosferina en la sangre del cordón umbilical se han asociado con la protección clínica contra la tosferina (43)

En cuanto al tiempo óptimo para la aplicación de la vacuna, se encontraron 4 artículos y, en uno de ellos (33), un estudio observacional prospectivo de no inferioridad, comparó la influencia de la inmunización con la aplicación de la vacuna Tdap en el segundo trimestre (semana gestacional 13-25) *versus* el tercer trimestre (mayor o igual la semana 26 gestacional). En este estudio se observó que la media geométrica de los títulos (GMC) de anti-PT en sangre de cordón fue significativamente superiores en hijos de mujeres embarazadas que se vacunaron en el segundo trimestre *versus* los hijos de mujeres embarazadas que se vacunaron en el tercer trimestre ( $p < 0.001$ ). De igual manera, la GMC de anti-FHA en sangre de cordón fue –significativamente superior en hijos de mujeres embarazadas que se vacunaron en el segundo trimestre *versus* los hijos de mujeres embarazadas que se vacunaron en el tercer trimestre ( $p < 0.001$ ). Los autores concluyen que la inmunización materna temprana con Tdap en el segundo trimestre aumentó significativamente los anticuerpos neonatales y que la inmunización a partir del segundo

trimestre en adelante ampliaría la ventana de oportunidad de inmunización (incluyendo a los recién nacidos prematuros) y podría mejorar la seroprotección. Sin embargo, en los demás estudios encontrados (27, 34, ) se documentó que la mejor etapa de la gestación para aplicarla es en el tercer trimestre entre las semanas 27-36 de gestación.

La evidencia científica disponible indica que la vacunación materna contra la tosferina con Tdap es una estrategia segura para las mujeres embarazadas, su feto y el recién nacido [34]. Por ejemplo, un estudio clínico con un diseño cruzado evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de Tdap en relación con la aparición de eventos adversos que fueron del 79% de las mujeres vacunadas en el embarazo frente al 80% después del embarazo. Los resultados demostraron que la mayoría de los eventos adversos fueron leves y se resolvieron en 72 horas. Los eventos adversos más frecuentes fueron cefalea, mialgia y malestar. De igual forma, se observaron reacciones sistémicas: fiebre, malestar general, cefalea y mialgias en el 36% de las mujeres vacunadas durante el embarazo, en el 73% de las mujeres vacunadas durante el puerperio y en el 53% de las mujeres vacunadas que no estaban en estado de embarazo. Sin embargo, en otro estudio realizado por Sukumaran L y cols. (40), se encontró que no existen diferencias significativas ( $p= 0.45$ ) en eventos adversos tales como fiebre, reacciones alérgicas y locales en mujeres que recibieron la vacuna durante el embarazo versus mujeres vacunadas cinco años antes del embarazo. No hubo diferencias significativas en el edad gestacional de los bebés, peso al nacer, puntaje de Apgar, examen físico neonatal o complicaciones.

En cuanto a otros desenlaces evaluados (39), como la cantidad de admisiones al hospital por tosferina infantil en hijos de pacientes vacunadas *versus* no vacunadas durante gestación, se concluyó que la vacuna Tdap puede proporcionar hasta un 90% de protección contra la enfermedad por *B. pertussis* infantil (440 vs 140 admisiones) con diferencias estadísticamente significativas ( $p 0.01$ ).

La presente revisión presenta una alta evidencia a favor de la vacuna Tdap durante la gestación. Entre las fortalezas del presente estudio se encuentra la gran cantidad de evidencia (Ia, Ib y II) en relación al tema en la búsqueda en todas las bases de datos médicas disponibles así como también el rigor en el análisis y lectura de los artículos para

conclusiones confiables. Por otro lado, aún existen algunos interrogantes por responder con respecto a la vacuna Tdap que se deben considerar en revisiones futuras, como por ejemplo, ¿sí los anticuerpos que atraviesan la placenta interfieren en las vacunas que serán administradas al lactante en los primeros meses de vida?

Una limitación de la revisión sistémica fue la baja disponibilidad y evidencia de estudios clínicos comparables entre poblaciones debido a la diversidad demográfica, la variación de las vacunas por los distintos fabricantes y las diferentes tasas de infección. Así mismo, se evidenció la ausencia de estudios que comparen los anticuerpos inducidos por vacunas de distintos fabricantes (Ejemplo Boostrix® y Adacel®) en una misma población de mujeres embarazadas.

En resumen, la vacuna contra la tosferina en las mujeres embarazadas parece ser una estrategia segura, eficaz y aceptada para proteger al recién nacido durante las primeras semanas de vida. Por tal razón, la vacuna contra la tosferina ha sido recomendada para todas las mujeres gestantes durante cada embarazo, medida adoptada en diferentes países de Europa y en América incluyendo nuestro país.

## 11. Conclusiones

Con la evidencia que se obtuvo a través de esta revisión sistemática de la literatura se realizaron las siguientes conclusiones:

- La vacuna Tdap acelular aplicada durante la gestación provee adecuada protección al neonato y lactante menor de 2 meses a través del paso transplacentario de anticuerpos maternos contra la tosferina. La efectividad en términos de porcentaje en dos estudios encontrados fue: 94% (38) y 90% (39).
- La edad gestacional ideal para la vacunación es el tercer trimestre del embarazo, entre la semana 27-36 de gestación, dado que brinda mejores niveles de anticuerpos contra el componente de pertusis (Toxina pertúsica /Pertactin) de la vacuna Tdap.
- Faltan estudios que comparen los anticuerpos inducidos por vacunas de distintos fabricantes (por ej. Boostrix y Adacel) en población de mujeres embarazadas que permitan evaluar la eficacia de las diferentes vacunas disponibles.
- La reactogenicidad de la vacuna Tdap en gestantes es baja demostrándose que no existen diferencias en las reacciones locales o sistémicas significativas tanto en la mujer embarazada como en el feto y en el recién nacido ni de pacientes que recibieron la vacuna durante el embarazo versus pacientes vacunadas cinco años antes del embarazo.

## **12. Recomendaciones**

Se recomienda la aplicación de la vacuna Tdap en mujeres embarazadas en cada embarazo entre la semana 27-36 de gestación basado en los resultados de los estudios que ratifican la protección al recién nacido y lactante menor de 2 meses.

### 13. Referencias bibliográficas

1. Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin S a. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD001478.
2. World Health Organization. Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/ *Bordetella parapertussis*. 2007;04/14.
3. Vacunación de las embarazadas frente a la tos ferina en la comunidad de Valencia. De, Dirección General de Salud Pública Servicio de Salud Infantil y de la Mujer Servicio , Vigilancia y Control Epidemiológico. 2012;24.
4. Black RE S Cousens, H L Johnson, J E Lawn, I Rudan, D G Bassani, P Jha, H Campbell, C F Walker, R Cibulskis, T Eisele, L Liu CM. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Lancet.* 2010;375(9730):1969–1987.
5. Riley DLE. Vacunación frente a tosferina : proteger al recién nacido.
6. World Health Organization. WH. Weekly epidemiological record. No. 40. 2010;385–400. Available from: <http://www.who.int/wer>
7. Al G et. Lineamiento Estratégico para la Introducción de la Vacuna TdaP (Tétanos - Difteria - Tos ferina acelular) en el Esquema del Programa Ampliado de Inmunizaciones –PAI Para Mujeres Gestantes de las cohortes 2013 y 2014. Colombia; 2013.
8. Feigin RD, Cherry JD eds. Pertussis. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* 5th ed. 2003.
9. Heininger U, Klich K SK and CJ. Clinical Findings in *Bordetella pertussis* Infections: Results of a Prospective Multicenter Surveillance Study. *Pediatrics.* 1997;100(6):E10.
10. Singh M LK. Whooping Cough. *Chest.* 2006;

11. M. Riffelmann, C. H W Von König, V. Caro NG. Nucleic Acid amplification tests for diagnosis of Bordetella infections. *J Clin Microbiol.* 2005;43(10):4925–9.
12. Abu Raya B, Srugo I, Kessel A, Peterman M, Vaknin A, Bamberger E. The Decline of Pertussis-Specific Antibodies After Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Immunization in Late Pregnancy. *J Infect Dis.* 2015;212:1869–73.
13. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, Weintraub ES, Vazquez-Benitez G, McNeil MM, et al. Safety of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis and Influenza Vaccinations in Pregnancy (ABSTRACT ONLY). *Obstet Gynecol.* 2015;(C):1.
14. Pérez G. Manual de vacunas en pediatría. *Pediatría Integr.* 2011;15(10):897.
15. Shakib JH, Korgenski K, Sheng X, Varner MW, Pavia AT, Byington CL. Tetanus, diphtheria, acellular pertussis vaccine during pregnancy: pregnancy and infant health outcomes. *J Pediatr.* 2013;163(5):1422-6-4.
16. Jefferson T, Rudin M DC. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine.* 2003;21(0264–410X):2003–14.
17. Van Rie A, Wendelboe AM, Englund J a. Role of maternal pertussis antibodies in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(5 Suppl):S62–5.
18. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis.* 2013;56(4):539–44.
19. Thad Wilson. Update on Adolescent Immunization: Review of Pertussis and the Efficacy, Safety, and Clinical Use of Vaccines That Contain Tetanus-Diphtheria-Acellular Pertussis. *J Pediatr Heal Care.* 2006;20(4):229–37.
20. Terranella A, Beeler Asay GB, Messonier ML, Clark TA, Liang JL. Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: A decision analysis. *Pediatrics.* 2013;131(6):e1748–56.
21. Fulton TR, Phadke VK, Orenstein WA, Hinman AR, Johnson WD, Omer SB. Protective Effect of Contemporary Pertussis Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2016;62:ciw051.
22. William; Sackett, David L; Straus SER. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. 2000. 1-27 p.

23. Welch V, Petticrew M, Tugwell P, Moher D, Neill JO, Waters E et al. Extensión PRISMA-Equidad 2012 : guías para la escritura y la publicación de revisiones sistemáticas enfocadas en la equidad en salud. *Rev Panam Salud Pública.* 2013;34(4):60–8.
24. MPS Ministerio de la Protección Social. Resolución 8430/1993 Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación á. Bogotá. 1993.
25. Health NI of. Informe Belmont. Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación. Com Nac para la protección los sujetos humanos Investig biomédica y Comport. :12.
26. Welch V, Petticrew M, Tugwell P, Moher D, Neill JO, Waters E, et al. Extensión PRISMA-Equidad 2012 : guías para la escritura y la publicación de revisiones sistemáticas enfocadas en la equidad en salud \*. 2013;34(4):60–8.
27. Raya BA, Bamberger E, Almog M, Peri R, Srugo I, Kessel A. Immunization of pregnant women against pertussis: The effect of timing on antibody avidity. *Vaccine.* Elsevier Ltd; 2014;33(16):1948–52.
28. Vilajeliu A, Gonc?? A, L??pez M, Costa J, Rocamora L, R??os J, et al. Combined tetanus-diphtheria and pertussis vaccine during pregnancy: Transfer of maternal pertussis antibodies to the newborn. *Vaccine.* Elsevier Ltd; 2015;33(8):1056–62.
29. Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanusdiphtheriapertussis vaccine: Effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol.* Elsevier Inc.; 2011;204(4):334.e1-334.e5.
30. Alba Vilajeliu, Laia Ferrer, Jordina Munrós, Anna Gonc , Marta López, Josep Costa Bayas JM. Pertussis vaccination during pregnancy: Antibody persistence in infants. *Vaccine.* 2016;
31. Kirsten Maertensa, Ra ssa Nadège Cabor , Kris Huygenb, Niel Hensc, Pierre Van Dammea EL. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Results of a prospective controlled cohort study. *Vaccine.* 2016;
32. Tu Hoang H , Leuridan E, Maertens K , Dac Nguyen T, Hens N, Ha Vu N, Nadège Cabor  R, Duong H, Huygen K , Van Damme P DA. Pertussis vaccination during pregnancy in Vietnam: Results of a randomized controlled trial Pertussis vaccination

- during pregnancy. *Vaccine*. 2015;
33. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, Boukrid M, Combescure C, Othenin-Girard V, et al. Maternal Immunization Earlier in Pregnancy Maximizes Antibody Transfer and Expected Infant Seropositivity Against Pertussis. *Clin Infect Dis*. 2016;ciw027.
  34. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, et al. Safety and Immunogenicity of Tetanus Diphtheria and Acellular Pertussis (Tdap) Immunization During Pregnancy in Mothers and Infants. *Jama*. 2014;311(17):1760.
  35. Leuridan E, Hens N, Peeters N, de Witte L, Van der Meeren O VDP. Effect of a prepregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;
  36. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, Johnson DR, Greenberg DP KK, Talbot EA BH. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;
  37. Ercan T, Sonmez C, Vural M, Erginoz E, Toruno glu M PY. Seroprevalance of pertussis antibodies in maternal and cord blood ofpreterm and termInfants. *Vaccine*. 2013;
  38. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis*. 2015;60(3):333–7.
  39. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: An observational study. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2014;384(9953):1521–8.
  40. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, McNeil MM, Naleway AL, Klein NP, et al. Association of Tdap Vaccination With Acute Events and Adverse Birth Outcomes Among Pregnant Women With Prior Tetanus-Containing Immunizations. *Jama*. 2015;314(15):1581–7.
  41. MMWR. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months – Advisory

- Committee on Immuniza. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60(41):1424.
42. World Health Organization.. Pertussis vaccines: WHO position paper-August 2015. Weekly Epidemiological Record. World Heal Organ Geneva. 2015;90:433–60.
  43. Alba Vilajeliu ALG-B& JMB. Protecting newborns against pertussis: the value of vaccinating during pregnancy. Expert Rev Vaccines. 2015;14(8):1051–3.