



**Centro de Investigación, Diagnóstico y Referencia
Laboratorio de Infecciones Respiratorias Agudas Bacterianas**

**Seroprevalencia de IgG contra la toxina de
Bordetella pertussis en pacientes de una
institución pediátrica de La Habana**

***Tesis para optar por el título de Especialista de Primer
Grado en Microbiología Médica***

Autora: Dra. Yusloyvy Cedeño Roig

La Habana

2022

Instituto Pedro Kourí
Centro de Investigación, Diagnóstico y Referencia
Laboratorio de Infecciones Respiratorias Agudas Bacterianas

**Seroprevalencia de IgG contra la toxina de
Bordetella pertussis en pacientes de una
institución pediátrica de La Habana**

***Tesis para optar por el título de Especialista de Primer
Grado en Microbiología Médica***

Autora: Dra. Yusloyvy Cedeño Roig

Tutora: Lic. Gilda Toraño Peraza. Dr. C.

La Habana

2022

Evaluación del documento

El presente trabajo fue sometido a evaluación por el siguiente tribunal examinador:

Presidente

(Nombre y apellidos)

Secretario

(Nombre y apellidos)

Miembro

(Nombre y apellidos)

Oponente

(Nombre y apellidos)

El cual sesionó en _____

el ____/____/____
(día) (mes) (año)

El mismo acuerda otorgar la calificación de _____

Firman como constancia:

Presidente

Secretario

Miembro

Tutor (es)

Asesor

Aspirante

Demorar un problema no es más que agravarlo.

José Martí

A mi madre, mis hijas y esposo, por ser mi apoyo a lo largo de mi vida y de mi profesión, mi fuerza para seguir cumpliendo mis metas y ser cada día mejor persona y profesional.

Agradecimientos

A lo largo de nuestra vida nos cruzamos con personas que, sin duda, algunas son para recordar. En esta ocasión, tengo muchas a quienes agradecer.

Son esas personas que de una forma u otra se han ganado el estar en un lugar especial en mi vida, porque me han brindado su apoyo, siempre han estado allí en los momentos difíciles o simplemente porque han crecido junto a mí brindándome su amor incondicional.

A mi madre, todo lo que tengo no hubiera sido posible sin ti. Todo lo que he alcanzado te lo agradezco a ti. Gracias por ayudarme, por animarme y empujarme a la felicidad que he alcanzado. Sin ti nada hubiera sido posible

A mis hijas y esposo, que me brindaron su apoyo, comprensión, tolerancia e infinita paciencia y cedieron su tiempo para que "Mamá estudie", para permitir así llevar adelante un proyecto que pasó de ser una meta personal a otro emprendimiento más de familia. A ellos mi infinito cariño, amor y gratitud.

A Gilda, mi tutora. Mi más sincero y especial agradecimiento por su esfuerzo y dedicación durante todo este tiempo, por su invaluable ayuda y amistad. Por compartir sus conocimientos y guiarme en el proceso de esta tesis.

A todos los profesores que durante el transcurso de la especialidad contribuyeron con mi formación. Mención aparte merece el profesor Alberto Baly por su encomiable asesoría en el análisis estadístico de los resultados de esta investigación.

A todos muchas gracias.

SÍNTESIS

En Cuba se desconoce la seroprevalencia de anticuerpos contra *Bordetella pertussis*. Se presentan los resultados de un estudio de corte transversal (noviembre 2021 -2022) en un hospital pediátrico de La Habana para evaluar la seroprevalencia de IgG contra la toxina de pertusis (IgG anti-PT) en niños de 5-18 años de edad. De cada niño se obtuvo una muestra de sangre y se utilizó el sistema ab108709-Anti-*Bordetella pertussis* IgG Human ELISA KIT (abcam, Reino Unido). Quedaron incluidos 239 niños distribuidos en tres grupos: 77 de 5-9, 83 de 10-14 y 79 de 15-18 años. Se demostró una seroprevalencia baja de IgG anti-PT (34,7 %). La proporción de niños con niveles protectores de anticuerpos fue estadísticamente superior en el grupo de 15-18 años (61,4 % vs 19,3 % en los otros dos) ($p=0,00$). La menor seroprevalencia de anticuerpos en los niños entre 5 y 14 años sugiere que en este grupo la desprotección contra la tosferina es mayor. Esta constituye la primera evidencia autóctona que fundamenta la recomendación de incluir en el esquema de vacunación en Cuba una dosis de refuerzo para su prevención. Por el contrario, la demostración de una seroprevalencia superior en los niños de 15 a 18 años indica en estos la existencia de anticuerpos residuales generados por la vacunación o la ganancia de inmunidad humoral por exposición natural a *B. pertussis*, lo que señala a este grupo de edad como posible reservorio y fuente de diseminación de la bacteria hacia otros grupos vulnerables.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Situación de la tosferina en Cuba	3
1.2 Objetivos	5
II. MARCO TEORICO	6
2.1 Epidemiología de la tosferina	6
2.2. Vacunación.	7
2.2.1 Tipos de vacunas. Eficacia, inmunogenicidad y perfil de seguridad.	8
2.2.2 Coberturas de vacunación	12
2.2.3 Otras estrategias de vacunación	12
2.3 Vigilancia epidemiológica de la tosferina	15
2.3.1 Papel de la serología en el diagnóstico de la tosferina y en la vigilancia de la seroprevalencia de anticuerpos contra <i>B. pertussis</i> .	15
III. MATERIALES Y MÉTODOS	20
3.1 Descripción general del estudio	20
3.2 Obtención y procesamiento de las muestras de suero	20
3.3 Determinación de IgG anti la toxina de <i>B. pertussis</i> .	21
3.4 Recolección y procesamiento de los datos	23
3.5 Análisis y procesamiento de los datos	23
3.6 Consideraciones éticas	26
IV. RESULTADOS	27
V. DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES	45
RECOMENDACIONES	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
ANEXOS	

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADN:	ácido desoxirribonucleico
CDC:	acrónimo del inglés de <i>Center for Control Disease</i> ; Centro para el Control de las enfermedades.
DPT:	vacuna contra difteria - tétanos - tosferina de células completas
DPTa:	vacuna contra difteria - tétanos - tosferina acelular
dTpa:	vacuna contra difteria (baja carga) - tétanos - tosferina acelular (baja carga)
ELISA:	acrónimo del inglés <i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i> : ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas.
FHA:	hemaglutinina filamentosa
FIM:	fimbrias
Hib:	<i>Haemophilus influenzae b</i>
IPK:	Instituto Pedro Kourí
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PCR:	acrónimo del inglés de <i>Polymerase Chain Reaction</i> ; Reacción en cadena de la polimerasa
PRN:	pertactina
TBM:	tetrametilbencidina
TP:	toxina pertussis
UE:	unidades ELISA
UI:	unidades internacionales

Introducción

I. INTRODUCCIÓN

La tosferina, también llamada coqueluche o tos convulsa, es una enfermedad respiratoria de notificación obligatoria y prevenible por vacuna que afecta a todos los grupos de edad, especialmente a menores de un año. Su agente causal es *Bordetella pertussis*, pero también pueden producirla *Bordetella parapertussis*, *Bordetella holmesii* y *Bordetella bronchiseptica*.^{(1) (2)}

B. pertussis es un cocobacilo Gram negativo, capsulado, inmóvil, aerobio facultativo que tiene al ser humano como único reservorio. Las diferentes especies del género comparten un grado elevado de homología en el ácido desoxirribonucleico (ADN) para los genes relacionados con la virulencia, sin embargo, solo *B. pertussis* expresa la toxina de la tos ferina o toxina pertussis (TP).^{(1) (2)}

La tosferina es una infección reemergente aún en países con amplia cobertura de inmunización. Esto puede atribuirse a diferentes factores, entre estos: cambios a nivel genético de los aislados de *B. pertussis* responsables de la enfermedad, una mayor frecuencia de la enfermedad en los adolescentes y adultos, y a la disminución en la inmunidad generada por la vacunación.^{(1) (2)}

En Estados Unidos, de acuerdo con el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC; acrónimo del inglés de *Center for Control Disease*) en el 2012 se produce el brote más grande reportado en los últimos 50 años, con más de 48 000 casos.^{(1) (3)} Según publica la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el *Global Health Observatory Data* en el 2011 se producen 173 441 casos por tosferina en nivel global, y en el 2021 se contabilizan alrededor de 28 843, de ellos, 6714 en Las Américas (Anexo 1).⁽³⁾ La tosferina sigue siendo un problema de salud en el mundo de hoy.

La susceptibilidad frente a *B. pertussis* es universal. Ni la infección natural ni la vacunación confieren inmunidad duradera por lo que las reinfecciones son frecuentes. La inmunización activa contra *B. pertussis* permite reducir la carga de la enfermedad y de manera significativa la mortalidad. Según el esquema de vacunación que aplique

cada país se inmunizan a los recién nacidos y lactantes, quienes por su corta edad se contagian a partir del entorno familiar. Se recomienda para ello la aplicación de tres dosis de una de los dos tipos de vacunas actualmente disponibles: la de células enteras atenuadas de *B. pertussis* (DPT) o la vacuna acelular, que contiene diferentes componentes de la bacteria (DPTa), ambas en combinación con el toxoide tetánico y diftérico. Estas son igualmente seguras y eficaces pero la DPTa se asocia con menos efectos adversos y niveles de eficacia superiores al 80 %; sin embargo, no confiere protección frente a infecciones por *B. parapertussis*.^{(4) (5)}

Desde hace algunos años se discute la necesidad de modificar las pautas de vacunación para la prevención de la tosferina pues múltiples estudios comunican un aumento de su incidencia y la vigilancia seroepidemiológica a nivel global demuestra amplia circulación de *B. pertussis*, independientemente del calendario de vacunación que usen los países y de las coberturas de vacunación que alcanzan. Para ello se propone incorporar una dosis de refuerzo para proteger a los adolescentes y adultos jóvenes, quienes constituyen fuente de contagio para los lactantes y recién nacidos.⁽⁵⁻⁹⁾ Estos dos últimos grupos son los más afectados y tienen el mayor riesgo de padecer tosferina con complicaciones graves, como convulsiones, neumonía, encefalopatía y una leucocitosis marcada.⁽⁵⁾

Tras la infección primaria con *B. pertussis* se produce un aumento significativo de anticuerpos IgG e IgA frente a la TP, la hemaglutinina filamentosa (FHA) y otros antígenos. Sin embargo, los anticuerpos frente a la TP (único antígeno específico para *B. pertussis*) solo se producen en el 80-85 % de las personas infectadas. Las estimaciones sobre la duración de estos son muy variables (entre 3 y 20 años) lo que depende entre otros factores del tipo de vacuna recibida. Esto, unido a los cambios genéticos y de expresión en los factores de virulencia en los aislados de *B. pertussis* circulantes en la actualidad, conduce a cambios significativos en la efectividad de la vacunación.⁽¹⁰⁾

En una infección primaria por *B. pertussis* se forman anticuerpos de las clases IgM, IgA e IgG durante la segunda semana de la tos convulsiva. Los anticuerpos del tipo IgM persisten durante 2-3 meses y su demostración es útil para la detección temprana

de infecciones recientes en niños de menos de 6 meses. Los anticuerpos IgA se mantienen durante 4-6 meses pero no se producen en los lactantes de menos de 3 meses. Por otro lado, los anticuerpos IgG alcanzan el nivel máximo después de 6-8 semanas y permanecen detectables hasta la edad adulta.⁽¹¹⁾

La seroepidemiología es una herramienta poderosa que se utiliza para controlar la eficacia de vacunación e identificar los grupos de edad que contribuyen a la transmisión de la enfermedad. Los niveles de anticuerpos IgG anti-*B. pertussis* se utilizan para el control del éxito de la vacunación; ayudan a evaluar el nivel de inmunidad e identificar la población objeto de la vacunación de refuerzo.⁽¹¹⁾

1.1 Situación de la tosferina en Cuba

En Cuba, en el período 1962-1969, la estrategia fundamental para la prevención de la tosferina consistió en la ejecución de dos grandes campañas masivas de vacunación con DPT de la población menor de seis años de edad que se realizaron durante los años 1962, 1963 y 1969. En la primera se logró una cobertura del 49,1 % y en la segunda ascendió a un 72,5 %. La estrategia actual, que comenzó en 1964, se fundamenta en un programa permanente de vacunación a todos los niños menores de dos años, con cuatro dosis de DPT. La cobertura de vacunación a partir de 1969 experimentó una franca tendencia ascendente, hasta situarse en el presente, por encima del 95%. En 2006 se comienza a aplicar la vacuna pentavalente, que es una vacuna combinada contra difteria, tosferina, tétanos, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). De esta se administran tres dosis durante los seis primeros meses de vida. Se aplica a partir de los 2 meses de edad, con un intervalo de 8 semanas entre las dosis (a los 2, 4 y 6 meses) y una dosis de refuerzo a los 18 meses de edad (reactivación).⁽¹²⁾

En 1961, luego de la introducción de la vacuna de tosferina en el programa nacional, la incidencia de la enfermedad fue de $2,8 \times 10^5$ habitantes. En el 2016 no se notifican casos y se informa una cobertura de vacunación de 99,9 %.

La determinación de la implicación de *B. pertussis* en la etiología de casos de síndrome coqueluchoide no se informa por considerarse una enfermedad eliminada, el diagnóstico de laboratorio a lo largo del país no se realiza y por ende no se vigila. ⁽¹²⁾ ⁽¹³⁾ Sin embargo, eventualmente se registran casos que por la clínica remedan a la tosferina. Por ejemplo, entre el 2010-2012, partir de una investigación conducida en el Instituto "Pedro Kourí" (IPK) en colaboración con el hospital pediátrico "Juan Manuel Márquez", se obtienen evidencias de casos de tosferina tanto entre niños vacunados como no vacunados pero se desconocen si estos se asocian a la disminución de los niveles de anticuerpos generada por la vacunación. ⁽¹⁴⁾ ⁽¹⁵⁾

Si bien es cierto que la vacunación es eficiente para prevenir la tosferina, esta no evita la circulación de la bacteria en la población. Inciden en esto diversos factores cuya identificación es igualmente importante, entre ellos el tipo de vacuna utilizada en cada país, las coberturas alcanzadas y las variantes genéticas de las cepas circulantes que escapan a la inmunidad generada por la vacunación. ⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾. Esto es evidente a partir del 2002 muchos países de América Latina con el aumento de casos de tosferina que se notifican; sin embargo, los efectos de la enfermedad en la región son inciertos debido a la poca cantidad de datos publicados sobre las muertes y hospitalizaciones, a las diferencias específicas de cada país en las definiciones de casos y a la variabilidad en las prácticas de las pruebas de diagnóstico ⁽³⁾.

El aumento reciente de casos de tosferina informados, en un contexto de incidencia variable, destaca la necesidad de reforzar el diagnóstico y la vigilancia para monitorear y estimar las tendencias epidemiológicas en toda la región. ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾. Los estudios seroepidemiológicos destacan en este sentido como una valiosa herramienta porque a partir de sus resultados se puede inferir la ocurrencia de infecciones asintomáticas; en consecuencia son un indicador más eficiente de la prevalencia real de la enfermedad, no solo para la tosferina. ⁽¹⁸⁾

En Cuba, aunque la vacuna celular que se utiliza contiene tres cepas diferentes de *B. pertussis* (cepas 134, 165 y 509, previamente inactivadas y absorbidas en gel de hidróxido de aluminio con timerosal) ⁽¹⁹⁾, lo que asegura cierta variabilidad antigénica, ante el informe de casos esporádicos de la enfermedad se impone la implementación

de una vigilancia activa. En este sentido resultaría útil una encuesta de la seroprevalencia de anticuerpos contra la TP en la población vacunada e identificar los grupos en los que los niveles de estos son inferiores, así como verificar el comportamiento seroepidemiológico que en otras regiones del mundo se describe para los adolescentes. Esto contribuiría a prevenir y estratificar el riesgo del incremento de la incidencia de la tosferina en el país.

A través del presente estudio se propone una aproximación al tema explorando la seroprevalencia de anticuerpos protectores para la tosferina en la población infantil cubana vacunada, a partir de la determinación de anticuerpos contra la TP en una muestra de niños entre 5 y 18 años de edad.

1.2 Objetivos

Demostrar protección para la tosferina en un grupo de niños de 5 a 18 años de edad ingresados en un hospital pediátrico de La Habana.

Objetivos específicos

1. Determinar la seroprevalencia de IgG contra la toxina de *B. pertussis* en una muestra de los niños (5-18 años) ingresados en un hospital pediátrico de La Habana.
2. Asociar los niveles de anticuerpos de IgG contra la toxina de *B. pertussis* y la edad de los niños.
3. Explorar la frecuencia de factores de riesgo para contraer una infección por *B. pertussis* o para desarrollar complicaciones en los niños en los que se demuestren bajos niveles de IgG anti-PT.

Marco Teórico

II. MARCO TEORICO

2.1 Epidemiología de la tosferina

La tosferina es una enfermedad infectocontagiosa e inmunoprevenible causada fundamentalmente por *B. pertussis*, un coccobacilo aerobio, Gram negativo, pleomórfico, no móvil, que afecta exclusivamente al ser humano. Se transmite por vía respiratoria a través de las secreciones de las personas infectadas y también pueden producirla *B. parapertussis*, *B. holmesii* y *B. bronchiseptica* pero *B. pertussis* es la especie que ocasiona mayor morbimortalidad. ^{(1) (2) (20)} Las bacterias se adhieren a los cilios del sistema respiratorio superior donde liberan la TP, responsable de la inflamación, el estridor y los accesos de tos prolongada características de la enfermedad. Tras su descripción en 1578 por Baillou, durante una epidemia en París, la enfermedad recibe diversos nombres según el país y la época en que se produce; por ejemplo: tos de barbilla, coqueluche, pertussis. ⁽²¹⁾

En la era prevacunal las epidemias de tosferina ocurrieron a nivel mundial siguiendo un patrón cíclico, con picos de incidencia cada 2 a 5 años, afectando principalmente a los niños. Pese a la vacunación sistemática actual con DTP, la tosferina sigue siendo una enfermedad que produce altas tasas de morbimortalidad incluso en naciones con una elevada cobertura vacunal, en las que se observa una reemergencia de la enfermedad. Entre los factores que condicionan el aumento de su incidencia se postulan la pérdida de inmunidad efectiva años después de la vacunación, la aparición de cambios antigénicos de las cepas circulantes y la mejora en los sistemas de diagnóstico y vigilancia epidemiológica. ^{(1) (3)}

En la fase catarral inicial la tosferina es fácilmente transmisible, con una tasa de ataque secundaria de hasta el 90 % en personas no inmunes que mantienen contacto en el hogar con el enfermo. Los pacientes que no reciben tratamiento pueden contagiar la enfermedad durante tres semanas o más a partir de la aparición de los accesos de tos característicos, aunque el riesgo de transmisión disminuye rápidamente tras la fase catarral. Son poco habituales los portadores crónicos y asintomáticos de *B. pertussis*. El desenlace clínico de la tos ferina depende de

factores como la edad y el estado de vacunación. Aunque la mayoría de los casos clínicamente reconocibles aparecen en niños de 1 a 5 años, los casos notificados de la forma grave de la enfermedad y de fallecimientos corresponden principalmente a lactantes. En niños mayores, adolescentes y adultos, la tosferina no suele detectarse debido a que con frecuencia se desarrolla de forma atípica y son precisamente estos grupos los que se constituyen en una fuente importante de infección de los lactantes vulnerables. ⁽¹⁶⁾

La enfermedad y la muerte debido a la tosferina se producen con mayor frecuencia en los lactantes, en particular en los menores de 6 meses de edad. No obstante, existen pocas estimaciones sólidas acerca de su incidencia y de las muertes que produce debido a la falta de datos de vigilancia fidedignos y de la capacidad de diagnóstico. Por ejemplo, en América Latina, donde desde el 2002 muchos países informan un aumento en la cantidad de casos (Figura 2.1), los efectos de la enfermedad son inciertos debido a la poca cantidad de datos publicados sobre las muertes y hospitalizaciones, a las diferencias específicas de cada país en las definiciones de casos y a la variabilidad en las prácticas de las pruebas de diagnóstico. ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾ Esta situación destaca la necesidad de reforzar la capacidad epidemiológica y de diagnóstico en toda la región. ⁽²²⁾

2.2. Vacunación.

La vacunación es la estrategia preventiva principal para el control de la tosferina; protege frente a la enfermedad aunque no reduce la circulación de *B. pertussis*. ⁽²³⁾ Está incluida en todos los calendarios de vacunación de los diferentes países del mundo y junto con las vacunas frente a difteria, tétanos y polio, es parte de la vacunación básica que reciben la gran mayoría de los niños ⁽²⁴⁾. Se recomienda para ello la aplicación de tres dosis de una de las dos vacunas actualmente disponibles, la DPT o la DPTa. ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾

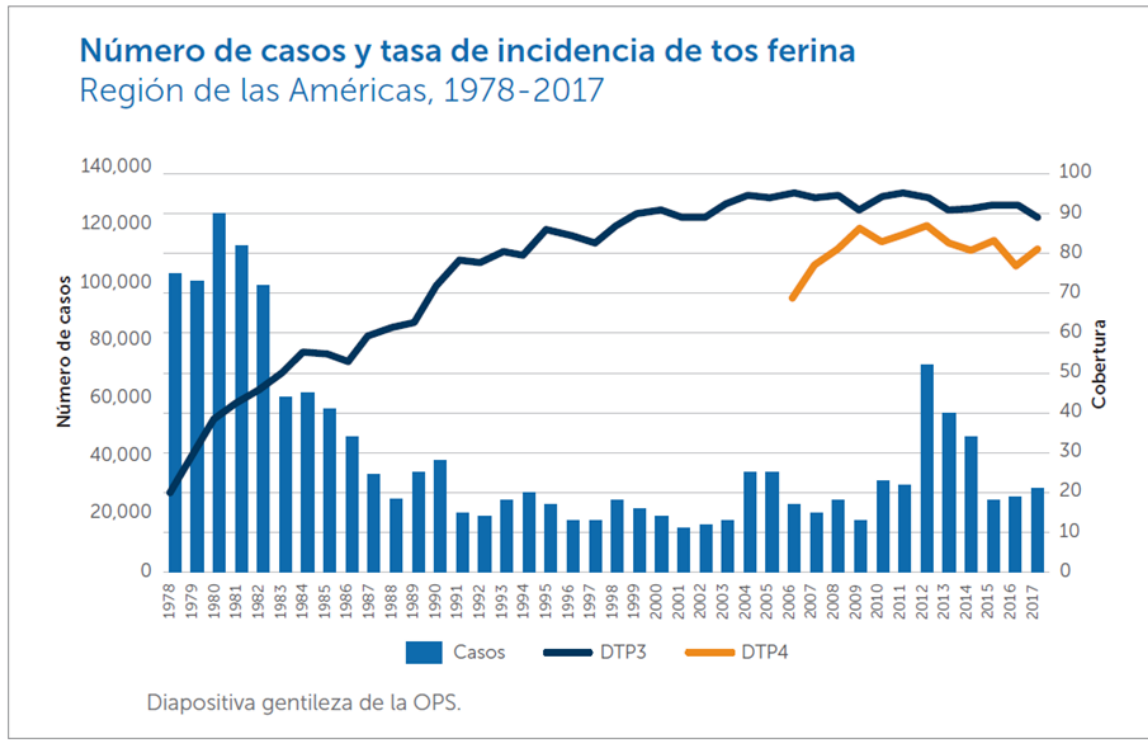


Figura 2.1 Número de casos y tasa de incidencia de tos ferina en la Región de las Américas, 1978-2017.

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

2.2.1 Tipos de vacunas. Eficacia, inmunogenicidad y perfil de seguridad.

Se trata de una vacuna inactivada con diferentes tipos de presentación según el tipo de antígeno inmunizante que contenga: a) la DPT o vacuna de células enteras se basa en cultivos estandarizados de cepas seleccionadas de *B. pertussis* que se inactivan por calentamiento y con formol; b) la DPTa o vacuna acelular contiene uno o más de los antígenos purificados de la bacteria: TP, hemaglutinina filamentosa (HAF), la pertactina (PRN) y las fimbrias (FIM) tipo 2 y tipo 3. ⁽²⁵⁾

La vacuna DPTa puede a su vez ser de carga antigénica estándar o baja, según se utilice en la primovacunación o como dosis de refuerzo en adolescentes y adultos, respectivamente.

En la Tabla 2.1 se resumen los tipos de vacunas comercializados actualmente para prevenir la tosferina y su composición antigénica.

Tabla 2.1 Tipos de vacunas comercializados actualmente para prevenir la tosferina y su composición antigénica.

VACUNAS	COMPOSICIÓN DE ANTÍGENOS
DPT	Difteria - tétanos - tosferina de células completas
DPTa	Difteria - tétanos - tosferina acelular
DPTa Hib	Difteria - tétanos - tosferina acelular - <i>H. influenzae b</i>
DPTa Hib-Polio	Difteria - tétanos - tosferina acelular - <i>H. influenzae b</i> - poliomielitis
DPTa Hib-Polio-HB	Difteria - tétanos tosferina acelular - <i>H. influenzae b</i> - poliomielitis - hepatitis B
dTpa	Difteria (baja carga) - tétanos - tosferina acelular (baja carga)

La incidencia de reacciones adversas inducidas por la vacuna, tanto de tipo local como sistémicas ha disminuido con el uso generalizado de las vacunas DPTa. Entre las más frecuentes se describen el dolor, tumefacción y enrojecimiento en el lugar de la inyección, fiebre y agitación. El llanto prolongado e inconsolable y las convulsiones febriles se producen en menos de un caso por cada 100 dosis de vacuna administrada. Para eventos como el síndrome de muerte súbita de los niños, que también se atribuye al empleo de estas vacunas, no existen resultados que puedan indicar una relación causal y para otros desordenes la evidencia es insuficiente como para extraer conclusiones contundentes que lleven a la no recomendación del uso de estas formulaciones. ⁽²⁴⁾

En adolescentes y adultos la administración de una dosis de vacuna de DPT de baja carga (dTpa) es bien tolerada, independientemente de las dosis previas de vacuna

DPT o de difteria-tétanos que haya recibido; los síntomas que aparecen son menores y ceden de forma espontánea. ⁽²⁵⁾

La indicación reciente con dTpa en embarazadas en diferentes países ha demostrado que la vacuna es segura, tanto para la madre como para los neonatos de madres vacunadas. ^{(26) (27)}

El mecanismo de actuación de las vacunas frente a la tosferina no se conoce totalmente, y aunque sus componentes estimulan la generación de anticuerpos protectores no existe ningún parámetro que indique el nivel de protección adecuado. Los expertos consideran que niveles elevados de TP y PRN se correlacionan con niveles de protección ^{(28) (29)}. En estudios más recientes en primates se observa que la infección natural y la vacuna de células enteras inducen respuesta Th1 y Th17 mientras que las vacunas acelulares inducen predominantemente respuesta de células Th2. Parece que la inmunidad que confieren las células Th1 y Th17 se relaciona con la capacidad de eliminar *B. pertussis* de la mucosa del tracto respiratorio, por lo que las vacunas acelulares tendrían una capacidad más reducida para prevenir la infección y la transmisión que la infección natural o la vacunación con DPT. ^{(23) (30)}

La vacuna DPT tras su amplia utilización durante décadas demostró una efectividad del 89 al 96 % para prevenir la tosferina en niños. ⁽³¹⁾ Las reacciones sistémicas y locales asociadas a la vacuna de células completas llevaron a la introducción de vacunas DPTa entre los años 70-90 en la mayoría de los países europeos. Parece ser que la eficacia de la vacuna varía según el número de antígenos que contiene, siendo mayor cuanto más antígenos incluye. La eficacia de DPTa de tres componentes o más oscila entre el 84 - 85 % para prevenir la tosferina típica y entre el 71 - 78 % para la tosferina leve; mientras que la eficacia de las vacunas acelulares con uno o dos componentes antigénicos oscila entre 95 - 75 % para la tosferina típica y entre 41 - 58 % frente a la forma leve. Las vacunas acelulares presentan menos efectos adversos que las completas, tanto en la primovacunación como en las dosis de refuerzo. ⁽³²⁾

La inmunidad que confiere tanto la vacunación como el padecer la infección no es permanente y disminuye con el tiempo. Se estima que la protección tras padecer la infección es más duradera que la inducida por vacunación desde la última dosis recibida. La pérdida de protección con el tiempo justifica que se tengan que administrar dosis de refuerzo en adolescentes y adultos. ⁽³³⁾

La protección de la vacuna dTpa que se administra como dosis de refuerzo en niños a partir de 4 años, adolescentes y adultos es similar a la inducida por la vacuna DPTa. ⁽³⁴⁾ La eficacia de una dosis administrada en adultos se estima en el 92 % (IC 95 %: 32-99 %). ⁽³⁵⁾

Los calendarios de vacunación frente a tosferina difieren entre países. En la mayoría de ellos se utilizan las formulaciones acelulares de vacuna, aunque la DPT se continúa utilizando en países de África, América del Sur, Europa del Este, Sudeste asiático y Oceanía. ⁽⁴⁾

La protección que proporcionan las pautas de primovacunación con dos y tres dosis es comparable pero hay aspectos relacionados que pueden tener un gran impacto en la morbilidad en niños, como el momento de administración de la primera dosis, el intervalos de tiempo entre dosis y la administración de la primera dosis de refuerzo. El momento de la administración de la primera dosis justo el día que toca (vacunación "en tiempo") se asocia con una reducción del riesgo de infección y el intervalo de tiempo de dos meses entre dosis ha demostrado ser el más adecuado por presentar menos interferencia en la respuesta inmunológica a los diferentes antígenos que se administran. Sin embargo, el momento de administración de la dosis de refuerzo parece no ser determinante, como lo demuestra el que en los calendarios de vacunación varíe entre 10 y 24 meses sin que haya diferencias en la protección. ⁽³⁶⁾ ⁽³⁷⁾ Este puede variar de acuerdo con el contexto y es aún un tema importante de investigación que debe acompañarse de todos los esfuerzos posibles para mejorar la potencia de las vacunas contra la tos ferina.

2.2.2 Coberturas de vacunación

La cobertura de vacunación es uno de los indicadores utilizados para evaluar y monitorizar los programas de vacunación. Se estima que en el caso de la tosferina una cobertura vacunal entre el 92 y el 95 % mantendría la inmunidad de grupo. ⁽³⁸⁾

La cobertura de vacunación en la región de Las Américas con tres dosis alcanza en el 2020 el 85 % pero se estancó y desde el 2016 tiene una tendencia decreciente. La situación epidemiológica generada por la pandemia de Covid-19 contribuye a esta disminución ⁽³⁹⁾.

En Cuba se notifica una cobertura del 99,9 % pero se impone el desarrollo de formulaciones vacunales nuevas a partir de cepas genéticamente atenuadas con una mayor y mejor expresión de los determinantes antigénicos. Otra perspectiva es considerar el diseño de nuevas vacunas acelulares. ^{(12) (13) (19)}

2.2.3 Otras estrategias de vacunación

La actual situación epidemiológica, en la que además de alta incidencia en los niños menores de un año se observa un aumento de casos en la población adolescente y adulta, plantea la necesidad de estrategias de vacunación alternativas con el objetivo de controlar la infección de forma efectiva y desarrollar inmunidad de grupo. Para ello las propuestas de vacunación se extienden a otros grupos de la población (Tabla 2.2); estas son: vacunación del neonato, la embarazada, estrategia del nido, vacunación de los adolescentes y el personal sanitario. ⁽⁴⁰⁾

La estrategia de vacunar a los neonatos sería de fácil implementación en los centros hospitalarios pero no ha sido utilizada aun en ningún país pues las vacunas actualmente disponibles están autorizadas para administrarse a partir de las seis semanas de vida. Por otro lado, los estudios realizados sobre la vacunación con una dosis de DPT al nacer revelan respuestas inferiores a cuando la vacunación se inicia semanas después; y que administrar una dosis de DPTa induce una respuesta inmune precoz pero que interfiere con la efectividad de los otros antígenos administrados al mismo tiempo (difteria, hepatitis, Hib). ⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾

La vacunación de la embarazada se plantea como una estrategia efectiva y segura que ofrece doble protección: directa por transferencia de anticuerpos al feto, e indirecta, protegiendo a la madre de la enfermedad y evitando así el contagio del recién nacido ⁽⁴⁵⁾. Resulta coste-efectiva y se ha ido incorporando cada vez en más países. ⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾

Tabla 2.2 Objetivos de las estrategias de vacunación alternativas para la prevención de la tosferina.

ESTRATEGIA	OBJETIVO PRIMARIO	OBJETIVO SECUNDARIO
Neonatal	Reducir la morbilidad en neonatos	
Embarazada	Protección a neonatos por paso transplacentario de anticuerpos protectores Reducir transmisión de la madre al recién nacido	Reducir la morbilidad en embarazadas
Estrategia de nido	Reducir la transmisión a neonatos	Reducir la morbilidad en familia y convivientes
Adolescentes	Reducir morbilidad en adolescentes	Desarrollar inmunidad de grupo
Universal adultos	Reducir morbilidad en adultos	Desarrollar inmunidad de grupo
Personal sanitario	Reducir morbilidad en personal sanitario	Reducir la transmisión a pacientes susceptibles

La estrategia del nido consiste en inmunizar en el postparto inmediato a las madres y a otros miembros de la familia del recién nacido para protegerlo de manera indirecta hasta su vacunación pues estos se consideran la principal fuente de contagio. Los modelos de transmisión predicen que con esta estrategia bien implementada se reduciría la incidencia de casos graves de tosferina infantil en un 50 %. ⁽⁵⁰⁾ Sin embargo, los estudios de coste-efectividad de esta estrategia muestran resultados controvertidos. ^{(46) (51) (52)}

La vacuna de los adolescentes tiene por objetivo principal además de proteger a los propios adolescentes, aumentar la inmunidad de grupo y en teoría disminuir el riesgo de transmisión a los niños menores de un año de edad. Los adolescentes ven aumentado su riesgo de infección, por la pérdida de la inmunidad adquirida por la vacunación en la infancia, y por la exposición a contactos con nuevos compañeros con los cambios a los centros de educación de secundaria. ⁽⁶⁾

La OMS en su informe de 2015 indica que la decisión de introducir la vacunación de los adolescentes debería depender de la epidemiología local, las estimaciones sobre la contribución de los adolescentes como fuente de infección de los niños menores de un año y la selección de los adolescentes y adultos como objetivo de vacunación. Sin embargo no se encontró evidencias suficientes para apoyar su implementación con el objetivo de prevenir la tosferina grave en niños menores de un año de edad. ⁽³¹⁾

Es fácil de implementar, por ser accesibles en el ámbito escolar ⁽⁵³⁾. Además los diferentes estudios económicos realizados obtienen que es una estrategia coste-efectiva ⁽⁵⁴⁾. Sin embargo, tiene poco impacto en la protección de los niños menores de un año de edad ⁽⁵⁵⁾ ⁽⁵⁶⁾. Una de las posibles razones podría ser la baja tasa de contacto social entre los dos grupos de edad.

La estrategia de la vacunación universal del adulto tiene como objetivo reducir la incidencia de la infección en ellos y el desarrollo de la inmunidad de grupo pero el costo económico de administrar una dosis de refuerzo cada 10 años es elevado. Sin embargo, se estima que lograría prevenir entre 1,3 y 6,5 millones de casos de tosferina en una década ⁽⁵⁷⁾.

Por su parte, la vacunación del personal sanitario además de reducir el riesgo de infección a pacientes y a otros miembros del personal de salud, ahorraría dinero. A nivel mundial se registran numerosos brotes hospitalarios, algunos en unidades neonatales, en los que justamente el personal de salud se ha expuesto e infectado, o ha sido la fuente de contagio ⁽⁵⁸⁾. Al coste total de un brote hospitalario de tosferina (tratamiento de los casos y profilaxis de los contactos) se suman los costos del personal por baja laboral ⁽⁵⁹⁾.

2.3 Vigilancia epidemiológica de la tosferina

La vigilancia epidemiológica de la tosferina permite, además de estimar su magnitud, analizar e interpretar los datos con el objetivo de guiar las intervenciones de salud pública e investigación epidemiológica que ayuden a reducir la morbilidad y la mortalidad. Se utilizan para ellos diferentes sistemas de vigilancia ⁽⁶⁰⁾.

En los sistemas de vigilancia pasiva los profesionales sanitarios, clínicos o de laboratorios de microbiología, informan de los casos detectados a los servicios de vigilancia, los cuales actúan cuando reciben dicha información. En los sistemas de vigilancia activa los servicios de vigilancia hacen una búsqueda intencionada de casos a través de los registros sanitarios y en los de vigilancia centinelas un grupo seleccionado de profesionales en centros hospitalarios y de atención primaria se compromete a reportar los casos que detecten ⁽⁶¹⁾.

2.3.1 Papel de la serología en el diagnóstico de la tosferina y en la vigilancia de la seroprevalencia de anticuerpos contra *B. pertussis*

El manejo efectivo de los brotes de tos ferina requiere un diagnóstico ágil para adoptar las medidas necesarias. Estas comprenden el tratamiento de los casos, la quimioprofilaxis de los contactos y la vacunación de los susceptibles. Para ello es preciso disponer de métodos diagnósticos lo suficientemente sensibles y específicos. Los procedimientos empleados para el diagnóstico de tosferina pueden agruparse en dos categorías: métodos directos, basados en el aislamiento de la bacteria, o en la detección de alguno de sus componentes (cultivo, inmunofluorescencia directa, reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) y métodos indirectos en los que el diagnóstico se realiza mediante la determinación de la respuesta inmunitaria específica del paciente (serología). ⁽⁶²⁾

Los estudios de seroprevalencia permiten obtener información sobre la persistencia en el tiempo de los anticuerpos generados tras la vacunación o tras una infección natural en una población específica. Esta información es de utilidad en la evaluación de los programas de vacunación y para conocer la magnitud de la infección por microorganismos de interés para la salud pública. Sus resultados se utilizan en la

toma de decisiones sobre las políticas y estrategias para la prevención y el control de la esas enfermedades ⁽⁶³⁾.

La infección por *B.pertussis* es seguida del incremento en la concentración sérica de los anticuerpos IgA, IgG e IgM contra antígenos específicos, fundamentalmente: TP, HFA, PRN, FIM y la toxina adenilato ciclasa; pero la TP es el más utilizado porque es específico de la especie. La metodología ELISA (acrónimo del inglés *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*; ensayo por inmuno-absorción ligado a enzimas) es la más utilizada tanto para el diagnóstico serológico de la tosferina como para la vigilancia de la seroprevalencia. En general, las clases de anticuerpos más usados con fines diagnósticos de *Bordetella* spp. son las inmunoglobulinas tipo IgG e IgA, lo que puede resultar especialmente útil posterior a la antibioterapia y cuando el cultivo y la PCR no se encuentran asequibles o aportan resultados negativos ⁽⁶⁴⁾.

La interpretación de los resultados obtenidos mediante las pruebas serológicas debe ser cautelosa y siempre respaldada por la historia clínica del paciente. Su rendimiento puede variar en función del tipo de antígeno utilizado, la clase de inmunoglobulina investigada y el estado de vacunación de la población estudiada. Un inconveniente no resuelto por el momento en el diagnóstico serológico de tosferina radica en la dificultad para comparar los resultados aportados por diferentes ensayos, aún en caso de utilizar el mismo antígeno. Esto es evidente en estudios de seroprevalencia en los que se ha observado una pobre correlación mediante el uso de diferentes kits. Además, no se dispone de un estándar de referencia de la OMS para cuantificar el título de anticuerpos. ⁽⁶²⁾

La respuesta serológica tras la inmunización activa depende del tipo de vacuna empleada. Mientras que después de la infección la producción de IgG va dirigida fundamentalmente a TP y HFA, cuando se administra la vacuna clásica de células completas la actividad se dirige principalmente hacia las FIM y proteínas de membrana externa. Aunque tanto en estudios de inmunogenicidad post vacunal como de brotes se demuestra que existe una correlación significativa entre la presencia de IgG frente a PRN, FIM tipo 2 y 3, TP y HFA, la existencia de anticuerpos séricos previos a la exposición no protege absolutamente de la enfermedad. La respuesta

inmunitaria a *B. pertussis* parece ser multifactorial y otros aspectos como la inmunidad mediada por células pueden estar relacionados con el estado de protección. Para el diagnóstico serológico de la infección natural se recomienda el uso de los antígenos de TP y HFA. Los anticuerpos IgG-TP e IgG-HFA son detectables después de la infección y tienden a desaparecer en un período de aproximadamente 5 años. Los títulos residuales de estos anticuerpos en la población general no vacunada pueden indicar reinfecciones frecuentes. ⁽⁶²⁾

Considerando la presencia de anticuerpos anti-TP como referencia, menos de la mitad de los expuestos a casos de tosferina confirmados por cultivo muestran anticuerpos antipertactina o antifimbrias. No obstante, algunos autores sugieren que si bien la detección de anticuerpos frente a TP es el marcador de elección de la infección en niños, la determinación de IgG frente a fimbrias tipo 2 y 3 puede ser muy útil para el diagnóstico en adultos. La detección de anticuerpos anti-TP y anti-HFA es muy sensible en pacientes con enfermedad clásica, en particular en infecciones primarias; sin embargo, en cuadros menos característicos registrados en sujetos vacunados resulta menos útil. Por otra parte, la IgG-HAF se puede generar en respuesta a infecciones causadas por otras especies como *B. parapertussis* o incluso otros géneros bacterianos (cepas no encapsuladas de Hib, *Escherichia coli* y *Vibrio cholerae*). Por este motivo, la seroconversión frente a este antígeno no se suele considerar diagnóstica a menos que aparezca en casos con una sintomatología muy definida. En el caso de los anticuerpos anti-PRN y anti-FIM, no se demuestra reactividad cruzada con otras bacterias. No obstante, estos antígenos poseen secuencias de aminoácidos homólogas con otras especies. ⁽⁶²⁾

Los anticuerpos de la clase IgA dirigidos para los diferentes antígenos de *B. pertussis* raramente aparecen tras la vacunación y se han empleado como indicadores de infección. Su demostración en un paciente con historia clínica compatible con tosferina conforma la definición de caso establecida en algunos países como Australia. Su utilidad es mayor en niños mayores y adultos, ya que en niños muy pequeños es posible que la IgA específica no sea detectable debido a una demora en su producción por inmadurez inmunológica. Sin embargo, dado que en

casi la totalidad de los casos en los que se registra una elevación en los títulos de esta clase de anticuerpos también aparece un incremento en los niveles de IgG, la detección de IgA parece no contribuir en gran medida a mejorar el rendimiento del diagnóstico serológico. Asimismo, la detección de IgM frente a *Bordetella* spp. parece carecer de una adecuada especificidad y su empleo como elemento de diagnóstico debe revisarse. ⁽⁶²⁾

La confirmación tradicional del diagnóstico serológico se lleva a cabo mediante la demostración de una seroconversión clara, es decir, el aumento de dos o preferiblemente cuatro veces del nivel de anticuerpos en la muestra de un paciente convaleciente respecto a una muestra inicial. No obstante, esta confirmación se entorpece por la dificultad para obtener una segunda muestra de suero una vez que se consigue la resolución clínica tras el tratamiento específico. Por otra parte, a pesar de que se llegue a obtener una segunda muestra, con mucha frecuencia la demora en la obtención de la primera hace que el nivel de anticuerpos detectables en esta sea tan alto que imposibilite establecer una seroconversión. Además, en individuos vacunados, la cinética de la producción de anticuerpos es la típica de una respuesta inmunitaria de tipo secundario, con un rápido incremento de IgG tras la infección, lo cual puede producir una marcada elevación de los títulos antes de la toma de la muestra de suero de fase aguda. Con el fin de evitar este problema algunos estudios emplean una forma de seroconversión inversa o serorreversión, que consiste en obtener otra muestra muy tardía (60 semanas tras la infección) y estudiar la disminución de los títulos. Esta confirmación retrospectiva de la infección genera resultados de interés con fines epidemiológicos pero carece de utilidad para el diagnóstico clínico. ⁽⁶⁴⁾

Otra estrategia adoptada para detectar seroconversiones a partir de una muestra de suero (fase aguda o convaleciente) obtenida tras el desarrollo de la enfermedad consiste en estudiarla junto con otra muestra del mismo paciente tomada previamente a la exposición. Este recurso puede incrementar la sensibilidad de la serología en el 10%. Esto ha podido llevarse a cabo en grupos poblacionales muy determinados (militares) de los que se disponía una seroteca reciente. Sin embargo, debido a la

excepcionalidad de la posibilidad de disponer de muestras previas, esta opción no resulta útil en la práctica operativa.

En la actualidad se intenta el desarrollo de métodos de diagnósticos serológicos basados en la titulación (cuantificación) en una única muestra de suero. Para ello es preciso disponer de datos de grupos control representativos de la población general que permitan establecer criterios de especificidad. Dado que la TP se expresa sólo en *B. pertussis*, y ya que no se han descrito antígenos de reactividad cruzada en otras especies, los anticuerpos del tipo IgG-TP son los más adecuados para este propósito. Sin embargo, la interpretación de los resultados puede ser problemática en niños recientemente vacunados, en particular inmediatamente después de una cuarta dosis. No obstante, la alternativa estudio cuantitativo de IgG-TP en muestras únicas puede aportar una sensibilidad del 76% manteniendo una especificidad del 99% (respecto a la población general) e incrementando más de cuatro veces el número de pacientes en los que se llega a obtener una confirmación del diagnóstico serológico. En lactantes, la detección de títulos altos de IgG-TP en una sola muestra de fase aguda y en ausencia de anticuerpos maternos se ha considerado diagnóstica. Este criterio sería una forma de seroconversión horizontal. ⁽⁶⁵⁾

Algunos autores proponen una clasificación para los criterios de diagnóstico serológico basada en el grado de certeza. Un caso confirmado se definiría como una seroconversión entre los sueros de fase aguda y convaleciente con aumento de cuatro veces el título de IgG-TP o IgA-TP. Un caso probable vendría dado por una seroconversión con aumento de cuatro veces el título de anticuerpos frente al menos otros dos antígenos diferentes (HAF, FIM, PRN o aglutininas). Un caso posible se establecería ante una seroconversión con aumento de cuatro veces el título frente a un antígeno diferente de TP o una seroconversión con aumento de sólo dos veces el título frente al menos dos antígenos distintos. ^{(62) (64)}

Materiales y Métodos

III. Materiales y Métodos

3.1 Descripción general del estudio

A partir del mes de noviembre del año 2021 se realizó un estudio transversal descriptivo para la determinación de la seroprevalencia de IgG contra la TP. El universo del estudio lo constituyeron todos los niños de 5 a 18 años de edad a quienes a partir de noviembre del 2021 se les realizó una extracción de sangre para cualquier tipo de examen complementario o de diagnóstico, tras ingresar en alguno de los servicios del hospital Pediátrico Docente del Cerro.

El estudio se extendió en el tiempo hasta lograr una cantidad similar de muestras de suero para cada uno de los siguientes grupos de edad: 5-9, 10-14 y 15-18 años. En todos los casos se procuró un tamaño de muestra de suero inferior a 100 porque solo estuvieron disponibles para la investigación 300 determinaciones de IgG anti-TP.

Criterios de inclusión:

- Se incluyeron en cada grupo de edad anteriormente definidos los primeros niños de quienes se obtuvieron muestras de suero a partir de noviembre del 2021 hasta lograr un número equitativo en cada grupo, siempre menor de 85 niños (85 muestras de suero).
- Contar con el consentimiento informado de los padres o tutores de los niños para que sus muestras de sangre se utilizara en el estudio (Anexo 2).

Criterio de exclusión: Se propuso excluir aquellos niños para los que se obtuvieron muestras de suero con un volumen inferior a 200 μ L.

3.2 Obtención y procesamiento de las muestras de suero

La investigadora principal del estudio revisó diariamente la relación de niños a los que se les indicó extracción de sangre y solicitó a sus padres o tutores el consentimiento para la inclusión de estos en el estudio. En el laboratorio del hospital Pediátrico Docente del Cerro a partir de los sueros colectados se obtuvieron entonces las alícuotas (200 μ L).

A cada muestra de suero se asignó un código de acuerdo con el orden consecutivo en que estas se obtuvieron. La correspondencia entre dicho código y el nombre del niño(a) fue solo del conocimiento de la investigadora principal.

Los sueros se mantuvieron a - 20 °C hasta su traslado a 4 °C al Laboratorio Nacional de Referencia de Infecciones Respiratorias Bacterianas del IPK, donde se realizó la medición cualitativa de anticuerpos del tipo IgG anti-TP.

3.3 Determinación de IgG anti la toxina de *B. pertussis*

Se utilizó el sistema ab108709-Anti-*Bordetella pertussis* IgG Human ELISA Kit (abcam, Reino Unido). ⁽⁶⁶⁾ Se siguió el protocolo propuesto por el fabricante, de acuerdo a como se describe a continuación.

a) Previamente:

- Se preparó el buffer de lavado 1X diluyendo con agua desionizada el buffer 20X incluido en el estuche (10 mL de buffer 20X con 190 mL de agua desionizada).
- Se diluyeron 1:100 cada una de las muestras (10 µL de suero en 1 mL del diluyente, también incluido en el estuche).
- Se elaboró un esquema o plan de trabajo (plantilla) en correspondencia a como se colocarían en la placa de ELISA los controles, las muestras y el blanco.

b) Procedimiento para el ensayo

- En los pocillos correspondientes de la placa ELISA se añadieron 100 µL de los controles (positivo, negativo y del valor de corte) y las muestras. Se dejó vacío el pocillo destinado al blanco.
- Se selló la placa con una lámina de cierre Parafilm™.
- Se incubó por una hora a 37 °C.
- Se aspiró totalmente el contenido de todos los pocillos.
- Seguidamente estos se lavaron con 300 µL del buffer de lavado 1X. El tiempo entre cada lavado no superó los 5 segundos.
- Se removi6 el exceso de buffer de lavado invirtiendo y sacudiendo firmemente la placa sobre un trozo de papel de filtro en una superficie plana.

- Se añadieron en cada pocillo 100 µL del conjugado anti-IgG humana marcado con peroxidasa de rábano picante.
- Nuevamente se selló la placa con la lámina de cierre Parafilm™.
- Se incubó por 30 minutos a temperatura ambiente y en la oscuridad.
- Cada pocillo se lavó tres veces con 300 µL del buffer de lavado 1X.
- Seguidamente a cada pocillo se añadieron 100 µL de la solución de sustrato de tetrametilbencidina (TMB).
- Se incubó por 15 minutos a temperatura ambiente y en la oscuridad.
- Se detuvo la reacción añadiendo a cada pocillo 100 µL de solución de parada, siguiendo el mismo orden en el que se añadió antes la TMB.
- La absorbancia de cada pocillo se midió a 450 nm durante los siguientes 30 minutos de haber añadido la solución de parada.

c) Cálculo de los resultados

El ensayo se consideró válido si se registraron los valores de absorbancia que se relacionan a continuación.

- Blanco: < 0,1
- Control del valor de corte: 0,15 – 1,3
- Control negativo: < 0,2 y < que el valor de corte
- Control positivo: > que el valor de corte

Se comparó la absorbancia de los pocillos correspondientes a las muestras con la absorbancia del control del valor de corte.

d) Interpretación de los resultados

Los resultados se expresaron en unidades ELISA (UE/mL). Esta es una unidad arbitraria definida respecto al Antisuero NIBSC 06/140 (*WHO Human International Standard for Pertussis Antiserum*) que contiene 335 UI anti-PT IgG.

Se consideraron los siguientes criterios tras la lectura de las absorbancias.

	UE/mL
Valor de Corte:	10
Zona gris:	9-11
Negativo:	< 9
Positivo:	>11

Para el cálculo de los resultados se utilizó la siguiente razón:

Absorbancia del pocillo de la muestra x 10 / valor de corte

Las muestras con absorbancias menores del 10 % por encima o por debajo del valor de corte se consideraron en la zona gris (ni positiva ni negativa). En estos casos se repitió el ensayo y si se obtuvo el mismo resultado se informaron negativas ($\text{IgG} \leq 11 \text{ UE/mL}$). Para las muestras con absorbancias por encima del 10 % del valor de corte se informaron positivas ($\text{IgG} > 11 \text{ UE/mL}$).

3.4 Recolección y procesamiento de los datos

De cada niño se obtuvo información sobre los datos sociodemográficos y de sus antecedentes post-natales y de salud incluyendo los procesos agudos durante el año previo al estudio (tabla 3.1), a través de un intercambio con los padres o tutores y la revisión de las historias clínicas y el carnet de vacunación. Se utilizó para ello una planilla de recolección de datos (Anexo 3).

3.5 Análisis y procesamiento de los datos

Los datos de cada niño y los resultados de la determinación IgG anti TP se procesaron mediante el paquete estadístico SPSS para Windows versión 13.0. Se realizó el cálculo de medidas de resumen para las variables cualitativas, frecuencias relativas, absolutas y porcentajes, valor mínimo, valor máximo y medias $\pm$ desviación estándar. Se empleó la prueba estadística de Chi - cuadrado de Pearson y el índice de Fisher para asociar las variables en estudio.

Tabla 3.1. Operacionalización de las variables consideradas en el estudio de seroprevalencia de IgG contra la toxina de *Bordetella pertussis* en niños de 5 a 18 años, Hospital Pediátrico Docente del Cerro (2021).

Variables	Tipo	Descripción	Categorías	Indicador
Sociodemográficas				Frecuencias absolutas y relativas
Edad	Cuantitativa continua	Edad biológica	5-9 años 10-14 años 15-18 años	
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Sexo biológico	Femenino Masculino	
Hacinamiento	Cuantitativa continua	El número de ocupantes de la vivienda que excede la capacidad de espacio de esta	Sin hacinamiento:< 3 ocupantes por habitación Hacinamiento medio: 3 a 4 Hacinamiento alto: > 5	
Antecedentes post-natales				
Tipo de lactancia	Cualitativa nominal politómica	Alimentación recibida durante el primer año de vida, recogida en la historia clínica o referida por los padres.	Materna exclusiva Artificial Mixta	
Estado vacunal anti-pertussis	Cualitativa nominal dicotómica	Se refiere a si el niño recibió la serie completa de dosis de la vacuna anti-pertusis	Sí o No	

Antecedentes de salud			
Patológicos	Cualitativa nominal politómica	Antecedentes de salud crónicos recogidos en la historia clínica	Malnutrición por exceso o por defecto Asma bronquial Epilepsia Hipertensión arterial Insuficiencia renal crónica Diabetes mellitus tipo 1 Cardiopatía congénita Cardiopatía reumática Otros
Procesos infecciosos agudos	Cualitativa nominal politómica	Antecedentes de salud durante el año previo al inicio del estudio, recogidos en la historia clínica o referidos por los padres y tutores	Episodios infecciosos agudos durante el año previo al estudio
Conocidas durante el estudio			
Motivo del ingreso	Cualitativa nominal politómica	Diagnóstico clínico del cuadro que motivo el ingreso	IRA, EDA, SNI, síndromes febriles, entre otras
Niveles de IgG anti-PT	Cuantitativa continua	Resultado de la determinación de IgG anti-PT empleando el kit ab108709-Anti- <i>Bordetella</i> <i>pertussis</i> IgG Human ELISA	Negativos: < 9 UE/mL Positivos: > 11 UE/mL

UE: Unidades estándar, IRA: Infección respiratoria aguda, EDA: Enfermedad diarreica aguda, SNI: Síndrome neurológico infeccioso.

3.6 Consideraciones éticas

El protocolo del estudio recibió la aprobación del Consejo Científico del Hospital Pediátrico del Cerro, la Comisión Científica Especializada de Microbiología y del Comité de Ética de la Investigación del IPK (CEI-IPK 16-21). De manera general se cumplió con los requisitos éticos que a continuación se relacionan:

- Se solicitó el consentimiento de los padres o tutores de los niños para que estos participaran.
- El equipo de investigación lo integraron técnicos y profesionales del Hospital Pediátrico del Cerro y del IPK.
- En el laboratorio se siguieron las prácticas y procedimientos que corresponden al nivel de seguridad biológica II, según establece el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, teniendo en cuenta que las muestras clínicas se reconocieron como de riesgo individual moderado y limitado para la comunidad. ⁽⁶⁷⁾ ⁽⁶⁸⁾
- Se definió que la publicación de los resultados del estudio en el informe final de tesis sería responsabilidad de su autora. Pero que tras la defensa de esta se preparará una publicación conjunta con crédito a todos los participantes del equipo de investigación.
- Con el estudio se obtuvo información sobre la seroprevalencia de anticuerpos contra la TP en un grupo de niños cubanos vacunados, información que se precisó se pondrían a disposición del sistema de salud.

Resultados

IV. RESULTADOS

Entre noviembre 2021 y marzo 2022 se colectaron 239 muestras de suero de igual número de niños entre 5 y 18 años de edad entre los ingresados en el Hospital Pediátrico del Cerro. No se rechazaron muestras de suero ni por concepto de escaso volumen ni porque los padres o tutores negaran el consentimiento para que estas fueran utilizadas en el estudio. En cada grupo de edad definido en el estudio quedaron representados un número similar de sujetos: 77 (grupo de 5-9 años), 83 (10-14 años) y 79 (15-18 años). También fue equitativa en cada grupo la representación de niñas y niños (Tabla 4.1; $p=0,88$).

La principal causa de ingreso fue la fiebre acompañada de síntomas (vómitos, dolor abdominal, diarreas y lipotimia) y signos (derrame pleural, edema peri-vesicular) de alarma sugerentes de dengue (196 niños) debido a que durante el período de estudio el Hospital Pediátrico del Cerro fungió como institución para la atención de estos en La Habana. En los tres grupos de edad el número de niños ingresados por esta causa fue similar ($p=0,26$). Así mismo, no se observaron diferencias para el número de niños que en todos los grupos se admitieron en el hospital para estudios de seguimiento o descompensación de diabetes mellitus (15 niños; $p=0,7$), servicio que no se detuvo a pesar de la situación epidemiológica generada por la Covid-19 y el dengue durante el período de estudio. Sin embargo, para los ingresos por otras causas si se observó una diferencia significativa a favor del grupo de 15 a 18 años de edad (18 contra 5 y 6 niños en los grupos de 5 a 9 y 10 a 14 años, respectivamente; $p=0,00$).

El rango de la concentraciones de IgG anti PT osciló entre 5,7 y 20,1 UE/mL y la media fue significativamente superior en el grupo de 15 - 18 años (17, 2 UE/mL; $p=0,00$). Los niveles de IgG anti-PT demostrados en los grupos de 5 a 9 y 10 a 14 años fueron similares: 7,23 y 7,7 UE/mL, respectivamente (tabla 4.2).

Tabla 4.1. Descripción de la muestra en el estudio de seroprevalencia de anticuerpos IgG anti-PT en niños de 5 a 18 años de edad (n=239); Hospital Pediátrico del Cerro (noviembre 2021 – marzo 2022).

	Grupo de edad (años)				
	5 a 9	10 a 14	15 a 18	Total	Valor p
n (%)	77 (32,1)	83 (34,7)	79 (33,2)	239	0,83
Edad media (IC 95%)	7,23 (6,9-7,6)	12,02 (11,7-12,3)	16,32 (16,1-16,6)	-	-
Género					
M n (%)	42 (33,6)	42 (33,6)	41 (32,8)	125	0,88
F n (%)	35 (30,7)	41 (36,0)	38 (33,3)	114	
Motivo del ingreso					
Fiebre acompañada de síntomas y signos de alarma sugerentes de dengue	67	72	57	196	0,26
Estudio de seguimiento o descompensación de diabetes mellitus	4	6	5	15	0,7
Otras causas ¹	5	6	17	28	0,00

PT: toxina de *B. pertussis*, M: masculino, F: femenino.

¹ Fiebre sin focalización y sin signos de alarma de dengue, estudio por hipertensión arterial, hipercalcemia, estudio por hiperhidrosis, fracturas recidivas, síndrome adénico, cólico nefrítico, intoxicación medicamentosa, otitis, piodermitis, amigdalitis, celulitis, diarreas y pielonefritis.

De los 239 niños que constituyeron la muestra de estudio solo el 34,7 % (83 niños) resultó seropositivo a la IgG anti-PT. La seroprevalencia fue significativamente superior para el grupo de 15 a 18 años de edad (51/79 niños; 61,4 %; $p=0,00$) respecto a los otros dos grupos, en los que se demostraron anticuerpos en solo el 19,3 % de los niños, en ambos casos.

Tabla 4.2 Proporción de niños con IgG anti-PT, por grupos de edad y sexo, en el total de los ingresados (n=239) en el Hospital Pediátrico del Cerro (noviembre 2021 – marzo 2022).

	Grupo de edad (años)			Valor de p
	5 a 9	10 a 14	15 a 18	
Seroprevalencia				
Positivo ¹ n (%)	16 (19,3)	16 (19,3)	51 (61,4)	0,00
Negativo ² n (%)	61 (39,1)	67 (42,9)	28 (17,9)	
TOTAL	83 (34,7)			
Media de UE de IgG anti-PT	7,23 (5,7-8,8)	7,7 (6,4-8,9)	17,2 (14,3-20,1)	0,00

PT: toxina de *B. pertussis*, UE: unidades ELISA

¹ Proporción de sujetos con IgG anti-PT > 11 UE/mL

² Proporción de sujetos con IgG anti-PT ≤ 11 UE/mL

En la tabla 4.3 se resume la frecuencia de los factores de riesgo potenciales para contraer una infección por *B. pertussis* o desarrollar complicaciones, identificados en los niños incluidos en el estudio a partir de la revisión de las historias clínicas y de las referencias de sus padres o tutores acerca de antecedentes patológicos personales y variables sociodemográficas.

Para solo el 8,3 % de los niños se conoció la convivencia en condiciones de hacinamiento (medio o alto). Esta variable fue superior para los grupos de 5 a 9 y

de 10 a 14 años (10,3 y 9,6 %, respectivamente). En 12 de los 20 niños para los que se conoció de condiciones de hacinamiento en la vivienda se demostraron niveles de IgG anti-PT no protectores (Tabla 4.4).

En el 9,6 % (23 niños) del total de los niños se verificó que estos recibieron lactancia artificial durante el primer año de vida; variable que se comportó de manera similar en los tres grupos de estudio. En 17 de estos se constató respuesta negativa para los anticuerpos anti-PT (Tabla 4.4).

Para únicamente tres niños (1,3 %) se constató incumplimiento en el esquema de vacunación anti-pertussis. En dos casos se trató de esquema incompleto (un niño del grupo 5 a 9 años que no recibió la dosis a los 18 meses y un niño en el grupo de 15 a 18 que solo recibió dos dosis) y el tercero se correspondió con una niña de nacionalidad rusa, no vacunada, de visita en Cuba e ingresada con sospecha de dengue al momento de estudio (Tabla 4.3). Solo se demostró respuesta de IgG anti-PT positiva en uno de estos tres casos (Tabla 4.4), que se correspondió con un niño de 6 años no obstante a que no recibió la dosis de refuerzo a los 18 meses de edad.

El antecedente patológico más prevalente fue el asma bronquial (18 %) que se observó con frecuencias similares en los tres grupos de estudio. La diabetes mellitus tipo 1, la hipertensión arterial, la epilepsia y la cardiopatía congénita fueron, en este mismo orden de frecuencia, los otros antecedentes patológicos que se constataron. La hipertensión arterial y la cardiopatía congénita solo se recogieron como antecedentes en niños del grupo de 15 a 18 años. No se verificó ningún antecedente de insuficiencia renal crónica, cardiopatía reumática o malnutrición por exceso o por defecto. Para el 8,7 % del total de los niños se conoció el antecedente de otras enfermedades menos comunes con una distribución similar en los tres grupos: neurofibromatosis quística tipo 1, artritis idiopática juvenil, síndrome de Down, parálisis cerebral infantil, retraso mental, carcinoma papilar del tiroides, trombopatía, enfermedad del tiroides, síndrome congénito mitocondrial, miocardiopatía hipertrófica. Aunque menos frecuentes, algunas de ellas concomitaron en un mismo

niño (Tabla 4.3). En resumen, se constataron antecedentes patológicos en 79 niños y en 49 de ellos la respuesta de IgG anti-PT fue negativa (Tabla 4.4).

Tabla 4.3 Frecuencia de los factores de riesgo potenciales para contraer una infección por *B. pertussis* o desarrollar complicaciones identificados por grupos de edad en el estudio de seroprevalencia de IgG anti-PT (n=239); Hospital Pediátrico del Cerro (noviembre 2021 – marzo 2022).

Variables	Grupo de edad (años)			Total
	5 a 9	10 a 14	15 a 18	
Sociodemográficas n (%)				
Hacinamiento alto	8 (10,3)	8 (9,6)	4 (5)	20 (8,3)
Antecedentes post-natales n (%)				
Lactancia artificial	8 (10,3)	10 (12)	5 (6,3)	23 (9,6)
Estado vacunal anti-pertussis	1 ^a (1,3)	1 ^b (1,2)	1 ^a (1,3)	3 (1,3)
Antecedentes patológicos n (%)				
Asma bronquial	14 (18,1)	17 (20,4)	12 (15,1)	43 (18)
Epilepsia	1 (1,3)	2 (2,4)	2 (2,5)	5 (2)
Hipertensión arterial	0	0	6 (7,6)	6 (2,5)
Diabetes mellitus tipo 1	2 (2,6)	1 (1,2)	4 (5)	7 (3)
Cardiopatía congénita	0	0	4 (5)	4 (1,7)
Otros	5 (6,5)	8 (9,6)	8 (10,1)	21 (8,7)
Procesos agudos durante el año previo al estudio	15 (19,4)	11 (13,2)	8 (10,1)	34 (14,2)

^a Esquema incompleto (niño del grupo 5 a 9 años no recibió dosis a los 18 meses y el del grupo 15 a 18 solo recibió dos dosis)

^b Niña de nacionalidad rusa, no vacunada

El 14,2 % de los niños presentaron algún proceso infeccioso agudo durante el año previo al estudio. En 21 casos los padres o tutores refirieron cuadros de Covid-19 y

en menor frecuencia reseñaron: síndrome febril agudo (4), dengue (2) y amigdalitis, adenoiditis, celulitis, mononucleosis infecciosa, varicela, enfermedad diarreica aguda y micosis secundariamente infectada, uno en cada caso para estas últimas. Para 23 de estos niños los niveles de IgG anti-PT fueron negativos (Tabla 4.4).

Tabla 4.4 Factores de riesgo potenciales para contraer una infección por *B. pertussis* o desarrollar complicaciones según los niveles de IgG anti-PT en niños entre 5-18 años (n=239); Hospital Pediátrico del Cerro (noviembre 2021 – marzo 2022).

Factor de riesgo	Cantidad de niños con niveles de IgG anti-PT		
	Positivos	Negativos	Total
Hacinamiento	8	12	20
Lactancia artificial	6	17	23
Vacunación incompleta	1	2	3
Antecedentes patológicos	30	49	79
Procesos agudos	11	23	34

n: en cada caso se refiere al número de niños en los que se identificó el factor de riesgo

PT: toxina de *B. pertussis*

Niveles positivos: IgG anti-PT >11 UE/mL

Niveles negativos: IgG anti-PT ≤11 UE/mL

Discusión

V. DISCUSIÓN

La protección contra la tosferina está mediada tanto por la inmunidad humoral como la celular, sin embargo, los anticuerpos contra los antígenos de *B. pertussis* se consideran como el mejor marcador de inmunidad. Los estudios de seroprevalencia permiten obtener información sobre la persistencia en el tiempo de los anticuerpos generados tras la vacunación o tras una infección natural en una población específica. La determinación de la asociación de los niveles de anticuerpos con la edad es vital para decidir los grupos poblacionales objeto de vacunación de refuerzo. ⁽⁶³⁾

A pesar del incremento de la notificación de casos de tosferina a nivel mundial y específicamente en Latinoamérica, los estudios seroepidemiológicos de la enfermedad en Cuba ha sido objeto de poca atención y tampoco se publican sistemáticamente los casos de la enfermedad que eventualmente se diagnostican porque no se realiza vigilancia activa. ^{(14) (15)} El presente constituye un primer acercamiento a la seroprevalencia de IgG anti-TP en niños cubanos tras muchos años de la introducción de la vacunación anti-pertussis en el país; la autora de la investigación no encontró publicado ningún estudio al respecto.

El marco de muestreo seleccionado para este estudio brindó la oportunidad de la obtención de 239 muestras de sangre (tabla 4.1) en el contexto de los exámenes de rutina indicados a igual cantidad de niños tras ingresar; siempre contando con el consentimiento de sus padres o tutores. La obtención de un espécimen de sangre es una intervención mal aceptada por la población general por lo que la realización del muestreo de esta forma permitió minimizar la tasa de rechazo a participar como voluntario en el estudio, garantizando así representatividad de los niños ingresados durante el período. Por otra parte, el marco de muestreo resultó adecuado porque no existe evidencia que demuestre diferencias en la prevalencia de anticuerpos adquiridos por la vacunación sistemática entre los sujetos que acuden a hospitales distintos y porque la seroprevalencia de anticuerpos contra *B. pertussis* es independiente de las enfermedades que podrían padecer estos en el momento que

acuden al hospital, salvo en los casos de tratamiento con inmunosupresores. ⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾ En este sentido es oportuno comentar que no influyó en los resultados que se comentarán más adelante, el hecho de que predominara el dengue como la causa de ingreso más frecuente.

La representatividad equitativa de niños en cada grupo si fue intencionada porque, como ya se anticipó en el capítulo de Materiales y Métodos, solo estuvieron disponibles 300 determinaciones de IgG anti-TP. Al respecto, el rango de concentraciones que se obtuvo en esta investigación puede considerarse bajo (5,7 - 20,1 UE/mL) al comparar con algunos de los múltiples estudios de seroprevalencia que se publican a nivel internacional, que coinciden en demostrar correlación entre protección y altos niveles de IgG anti-TP. En atención a ello podría inferirse que una proporción grande de este grupo poblacional en Cuba está en riesgo de contraer una infección por *B. pertussis* pero esto deberá confirmarse a través de una encuesta de seroprevalencia robusta. No obstante, como no existe un consenso acerca del correlato de protección para la enfermedad y son disímiles los sistemas ELISA que se utilizan a nivel internacional, constituye un reto la interpretación de estos resultados, como para cualquier otro estudio de seroprevalencia. ^{(72) (73)}

Las estimaciones sobre la durabilidad de la inmunidad generada por la vacunación brindan información variable. Como la mayoría de los estudios concuerdan en que el tiempo mínimo a partir del cual declinan los anticuerpos vacunales anti-pertussis es de dos a cinco años, en el presente estudio se consideró entonces necesaria la evaluación de esta variable a partir de los 5 años de edad. ^{(33) (74-76)} En correspondencia con los datos que comunican otros autores se demostró entonces una seroprevalencia baja de anticuerpos IgG anti-PT (34,7 %) con niveles inferiores en los grupos de 5 a 9 y 10 a 14 años (7,23 y 7,7 UE/mL, respectivamente).

También en Sri Lanka, Sigera *et al.* (2016), en un estudio en el que se incluyen 385 sujetos entre 4 y 24 años de edad demuestran una frecuencia incluso superior de sueros negativos (91 %) y de manera similar se precisan las medias de IgG anti-PT inferiores para los grupos de 4 a 7 años y de 8 a 11 años de edad (3,18 y 1,43 IU/mL, respectivamente). ⁽⁷³⁾ No obstante a esta coincidencia en la baja

seroprevalencia de anticuerpos se impone comentar que en el estudio de Sri Lanka se utiliza otro sistema ELISA (SeroPertussis Toxin IgG; Savyon® Diagnostics Ltd., Ashdod, Israel) con valores de corte e interpretación diferentes (sueros con niveles de IgG anti-PT ≤ 55 IU/mL se consideran negativos).

Otro estudio que de manera análoga comunica una rápida declinación de los anticuerpos anti-PT conferidos por la vacunación, y que sugiere también que esto se produce tempranamente en los niños en la edad preescolar, se publica en el 2008 en la República Checa al evaluar el efecto de los cambios en el esquema de vacunación tras la introducción de la vacuna acelular. En este, en 122 muestras de sueros de niños entre uno y 42 meses de edad solo se verifican anticuerpos IgG anti-PT protectores en un 30 % de ellos (37 niños) pero no se demostraron diferencias significativas en relación al tipo de vacuna que habían recibido los niños (celular o acelular).⁽⁷⁷⁾

De igual forma en China, en el 2011, en un estudio de seroprevalencia en 1 080 individuos sanos entre 0 y 86 años de edad se demuestran medias geométricas de anticuerpos anti-PT de solo 6,48 UI/mL entre los menores de 4 años de edad, a pesar de la alta cobertura de vacunación.⁽¹⁸⁾

En el presente estudio, para los grupos de 5 a 9 y de 10 a 14 años, se obtiene un valor de la media geométrica de IgG anti-PT muy cercano a los anteriormente comentados pero como no se incluyeron niños más pequeños no es posible descartar que el declive de los anticuerpos se produzca antes de los cinco años de edad. Esto deberá tomarse en cuenta en futuros estudios de seroprevalencia en Cuba.

Igualmente en Senegal, al evaluar la respuesta de anticuerpos en niños entre uno y 9 años de edad se informa una media geométrica de IgG anti-PT baja (14,5 UE/mL) y solo un 33,6 % de seroprevalencia (135/402 niños). Los autores de dicho estudio utilizan otro sistema ELISA, el kit *Bordetella pertussis* toxin IgG (ESR1201G, Virion\Serion GmbH, Germany), y consideran como positivas las muestras de suero con IgG anti-PT ≥ 30 UI/mL. Así mismo, notifican un 16,2 % de niños con niveles

superiores a 80 UI/mL y sugieren que esto podría obedecer al contacto reciente con la bacteria. ⁽⁷⁸⁾

En relación con esto último gira el hallazgo de una diferencia significativamente superior para la media de anticuerpos IgG anti-TP a favor del grupo de 15 a 18 años de edad (17, 2 UE/mL), lo que es totalmente congruente con los resultados de otros estudios de seroprevalencia. Este es el caso de la investigación en Sri Lanka anteriormente comentada, en la que se notifica un aumento gradual de la media de IgG anti-PT a partir de los 12 años (4,28 IU/mL) hasta hacerse máxima en el grupo de 16 a 19 años de edad (6,14 IU/mL). ⁽⁷³⁾

Este incremento de la seroprevalencia proporcionalmente con la edad también se ha hecho evidente en otros países con alta cobertura vacunal para la tosferina pero en los que la dosis final de la vacuna de células enteras se administra a los 18 meses de edad, como en Cuba. Por ejemplo, en Turquía, donde se informan altos niveles de IgG anti-PT para los niños de 13 a 18 años de edad (51,4 UI/mL) ⁽⁷⁹⁾.

En contraste, en Estados Unidos, donde la última dosis se administra entre los 4 y 6 años de edad, se conoce desde hace mucho tiempo que se producen dos picos para los títulos de anticuerpos, uno que coincide justamente con ese momento y otro entre los 13 y 17 años. ⁽⁸⁰⁾

Más recientemente, a partir de un estudio seroepidemiológico en las islas del mar Caribe pertenecientes al Reino de los Países Bajos, se propone que la transmisión de la infección por *B. pertussis* es frecuente entre los niños de nueve años o más, a pesar de que se diagnostican pocos casos clínicamente. A esta conclusión llegan sus autores en atención a que un 8,2 % de niños en este grupo de edad tienen niveles de IgG anti-PT ≥ 50 UI/mL, estimados a través de un ensayo inmunoenzimático en la plataforma Luminex 200™. ⁽⁸¹⁾

Otra investigación llevada a cabo en Corea en un grupo de adolescentes y adultos sanos a partir de los 11 años concuerda también en proponer una nueva estrategia de prevención de la tosferina a partir de la presunción de la circulación y

diseminación de la bacteria en este grupo poblacional. En este se reporta una media de anticuerpos de IgG anti-PT en el rango de $35,53 \pm 62,91$ UE/ml, sin diferencias significativas entre los grupos de edad. ⁽⁸²⁾

De igual forma, a partir de un estudio en 18 países de la Unión Europea entre el 2015 y 2018, que incluye 500 muestras de suero por país, se indica una exposición reciente a *B. pertussis* a partir de niveles de IgG anti-PT ≥ 100 UI/mL en 13 de ellos. ⁽⁸³⁾

Esta variabilidad tan amplia en los resultados que notifican los diferentes estudios seroepidemiológicos en distintos países sugieren que los calendarios de vacunación practicados en cada uno de ellos condicionan los patrones de seropositividad en los diferentes grupos de edad; independientemente de que también influyen otras variables como la efectividad del tipo de vacuna que se administra y los factores genéticos de cada grupo poblacional. ⁽⁷³⁾

El resultado de la baja seroprevalencia de IgG anti-PT a partir de los cinco años de edad en los niños incluidos en el estudio constituyen las primeras evidencias en Cuba acerca de la durabilidad de los anticuerpos anti-pertussis generados por la vacuna pentavalente (difteria, tosferina, tétanos, hepatitis B y Hib). La autora de esta investigación no encontró al respecto información previa publicada. Considerando entonces que en el esquema vigente en el país la última dosis de pentavalente se administra a los 18 meses de edad se puede sugerir que el límite inferior de la persistencia de los anticuerpos es inferior a cinco años. Así mismo, que los niveles de IgG anti-PT en el grupo de 15 a 18 años de edad ($n=79$), tras mucho tiempo de haber recibido la última dosis de la vacuna, podrían indicar anticuerpos residuales generados por la vacunación o por reinfecciones frecuentes. ⁽⁶²⁾ Aunque esta última constituye la explicación más aceptada por otros autores, tampoco puede perderse de vista en el análisis de este resultado que 17 de los 51 niños en los que se registró respuesta de IgG anti-PT tenían 17 o 18 años de edad y que estos, de acuerdo con su edad, debieron vacunarse con DPT. La pentavalente se introduce en el 2006 en el esquema de vacunación en Cuba. ⁽¹²⁾

Las evidencias de desprotección para la tosferina a partir de los cinco años de edad y el supuesto inferido de que *B. pertussis* circula entre los adolescentes y adultos plantea también la necesidad de identificar en la población objeto de estudio la existencia de factores de riesgo que coadyuvarían a la ocurrencia de brotes y al desarrollo de cuadros clínicos graves de tosferina. A nivel mundial estos se asocian en última instancia con las coberturas bajas de vacunación pero también con otros factores como la desnutrición y el hacinamiento, que al mismo tiempo están muy relacionados con las condiciones socioeconómicas de las poblaciones. ⁽⁸⁴⁾ Su identificación es de importancia para el reconocimiento y tratamiento temprano de los casos de tosferina.

En el presente estudio solo se exploró la frecuencia de factores de riesgo subyacentes para contraer una infección por *B. pertussis* o para desarrollar complicaciones. Al contrastar las observaciones de este con las de otros estudios similares no debe perderse de vista que la mayoría de ellos los identifican en grupos de individuos enfermos de tosferina. No obstante, esta búsqueda corroboró en primer lugar que los incumplimientos en el esquema de vacunación anti-pertussis, principal factor identificado por otros estudios ⁽⁸⁴⁻⁸⁷⁾, parece no constituir un riesgo para padecer la enfermedad en el contexto cubano. Esto se fundamenta en la alta cobertura de vacunación contra *B. pertussis* que se informa en Cuba (99,9 %) ⁽¹³⁾ pero entonces llama la atención que se conociera del incumplimiento del esquema para dos casos en una muestra tan pequeña de niños (239 niños), no representativa de la población infantil en el país. Se exceptúa en este análisis a la niña rusa de visita en Cuba.

Contraer la tosferina y padecer cuadros severos de esta se reconoce asociada además a la región de procedencia del niño, a partir de estudios realizados ya desde la década de 1990, como es el caso de una investigación conducida en Francia entre 1996 y el 2000 en individuos menores de 21 años de edad ⁽⁸⁸⁾. En última instancia esto guarda relación con el estatus social, las condiciones higiénicas sanitarias y el hacinamiento.

Al respecto de esto último, el hacinamiento se percibe en el presente estudio como un posible factor de riesgo que deberá verificarse en encuestas de seroprevalencia futuras en Cuba. El número de niños para los que se conoció de condiciones de hacinamiento medio o alto en la presente investigación fue bajo (8,3 %) y aunque esto no permite distinguirlo como un problema que pudiera llegar a constituirse en un factor de riesgo tampoco puede excluirse, considerando que la muestra de estudio fue pequeña. Como el Hospital Pediátrico del Cerro fungió como institución para la atención de niños con síntomas y signos de alarma de dengue, procedentes de diferentes municipios y barrios de La Habana, es imposible inferir una frecuencia alta de hacinamiento para los niños de una localidad específica de la ciudad. En estudios futuros deberá complementarse esta pesquisa recopilando información además sobre la convivencia de los niños más pequeños con hermanos adolescentes, elemento no tomado en cuenta en la presente investigación. ^{(82) (89) (90)}

Otro estudio que concuerda en resaltar la asociación del incremento de la incidencia de la tosferina con la exposición de los niños a fuentes de infección en sus hogares es el realizado en China entre enero de 2016 y agosto de 2017. En este se incluyen lactantes y niños menores de 6 años de edad e igualmente sus autores insisten en que la vacuna anti-pertussis debe administrarse oportunamente de acuerdo con el calendario de vacunación, para reducir la incidencia de tosferina entre los miembros de la familia y evitar que los lactantes se infecten. ⁽⁸⁶⁾

Aunque en la presente investigación se indagó también sobre el tipo de lactancia recibida por los niños el análisis de la información colectada al respecto realmente no aporta luz sobre la implicación del abandono de esta como factor de riesgo para contraer tosferina o padecer cuadros graves. Esto obviamente obedece a que el estudio incluyó niños entre 5 y 18 años de edad. No obstante la observación de que el 9,6 % de ellos no recibiera lactancia materna exclusiva podría reflejar la tendencia actual en Cuba a la adopción de métodos artificiales y mixtos de alimentación de los lactantes. La duración media de la lactancia materna exclusiva en el país es de solo 2,9 meses. A pesar de la prioridad que brindan a este tema los programas de salud

en particular, y la sociedad en general, los indicadores aún no se corresponden con las aspiraciones y necesidades (50 % de lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida). ⁽⁹¹⁾ Si esta tendencia se mantuviera, el abandono de la lactancia materna exclusiva podría constituir un riesgo para la aparición de casos de tosferina entre los niños más pequeños, tal y como describen múltiples estudios a nivel mundial. ^{(84- 88) (92)}

De la misma forma, en encuestas de seroprevalencia posteriores deberá estimarse la frecuencia de los antecedentes patológicos personales como otro factor de riesgo predisponente a padecer tosferina y a desarrollar cuadros graves. A partir de la cantidad de niños en los que se verificó algún antecedente de este tipo en el presente estudio (79 niños) no se pueden hacer inferencias pero al menos fue posible describir su presencia tanto entre aquellos con niveles protectores de IgG anti-PT como entre los seronegativos.

De acuerdo con numerosas investigaciones a nivel internacional la relevancia de los antecedentes patológicos personales como factores de riesgo es más significativa al momento de prever el desarrollo de cuadros graves de tosferina. Por ejemplo, en Estados Unidos e Inglaterra se alerta sobre la necesidad de adoptar estrategias para la prevención de la tosferina entre los individuos que padecen de asma bronquial. Proponen para ello que estos se consideren como grupo de riesgo al que debe administrarse una dosis de refuerzo de la vacuna DPTa. A esta conclusión arriban, en el primer caso, a partir del estudio de 223 niños (edad media 14 años) durante un brote de tosferina en California entre el 2004-2005; en el segundo, a través de un estudio retrospectivo de una cohorte de individuos de más de 50 años que padecieron tosferina en Inglaterra entre 2009-2018. ^{(93) (94)}

En Cuba la influencia de este factor no deberá ser subestimada pues el asma constituye un problema de salud importante. En 1983 ya se informaba que un 8,2 % de la población padecían de esta enfermedad crónica y actualmente se estima que pueda ser superior a 10 %. ⁽⁹⁵⁾ Así mismo sería conveniente demostrar otros grupos de riesgo en función de los antecedentes patológicos personales para los

que más adelante se demuestre una frecuencia alta y valorar la conveniencia de administrarles una dosis de refuerzo de la vacuna anti-pertussis.

Por último, en relación con los factores de riesgo, es pertinente aclarar que recoger información sobre el padecimiento de algún proceso infeccioso agudo durante el año previo a este estudio tuvo como único objetivo descartar la influencia de estos en los niveles de IgG anti-PT demostrados. En ninguno de los casos en que se registraron (14,2 % de los niños; Tabla 4.3) se trató de un proceso infeccioso agudo que por la clínica remedara tosferina. Esto permitió descartar que la respuesta de IgG anti-PT en aquellos que resultaron seropositivos (11 niños) fuera consecuencia de un cuadro clínico reciente de tosferina y afianzar la hipótesis de que esto podría obedecer a posibles reinfecciones.

En resumen, tras este primer acercamiento a la seroprevalencia de IgG contra la TP en niños cubanos, después de muchos años de la introducción de la vacunación anti-pertussis en el país, puede formularse la hipótesis que la población infantil está ante un alto riesgo de contraer la infección por *B. pertussis*. A esta tesis puede arribarse tras integrar la observación de que solo el 19,3 % de los niños entre 5 y 14 años tienen anticuerpos protectores, y por el contrario, es alta la seroprevalencia de estos (61,4 %) en el grupo de 15 a 18 años. La complementación de ambos resultados refuerza la recomendación de introducir una dosis de refuerzo de vacuna anti-pertussis en el esquema de vacunación en Cuba, al tiempo de que plantea la necesidad de realizar encuestas de seroprevalencia en las que se involucren un mayor número de sujetos, en la que estos se estratifiquen en grupos que incluyan edades inferiores a los 5 años para precisar el momento exacto en que los anticuerpos anti-PT comienzan a declinar.

Esto último adquiere mayor relevancia si se toma en cuenta que en Cuba para la prevención de la tosferina se administra la vacuna Pentavalente (DPT+ Hib+ HB) producida por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, para la cual no existen datos previos al respecto como si se publican tanto para las vacunas celulares o acelulares que se utilizan en otros países. En este punto, en estrecha

relación con lo anterior, tampoco debe perderse de vista que los niños de 17 y 18 años enrolados en esta investigación, justamente de acuerdo con su edad, debieron recibir durante los dos primeros años de vida la vacuna DPT celular de forma independiente a las vacunas de Hib y la HB. Por consiguiente, en el análisis de los resultados no puede descartarse la existencia de anticuerpos residuales adquiridos por la vacunación con DPT, para lo que tampoco existe información. No obstante, la circulación de la bacteria y la ocurrencia de infecciones subclínicas se intuye como la causa más probable de que en este grupo la seroprevalencia de IgG anti-PT sea superior. Esto no constituyó un resultado insospechado porque otros países aun con esquemas de alta cobertura también lo comunican y sugieren que esto indica exposición a la infección. ^{(79) (81) (82)}

Para afrontar el riesgo de la reemergencia de la tosferina en Cuba es inminente la importancia de revitalizar el diagnóstico diferencial ante cuadros clínicos de tos persistente y sistematizar la vigilancia de la enfermedad. Todo esto, al tiempo de impulsar las investigaciones que conduzcan al desarrollo de preparados vacunales propios para solventar la imposibilidad económica que hasta la fecha ha impedido la introducción de una dosis de vacuna de DPTa como recomienda la OMS. ⁽⁵⁾ Este es el caso, por ejemplo de los trabajos realizados en el Centro Nacional de Investigaciones Científicas para la expresión extracromosomal del antígeno pertactina en *Escherichia coli* y de las investigaciones dirigidas a la elaboración de una vacuna combinada de difteria y tétanos con proteoliposomas (vesículas de la membrana) extraídos de *B. pertussis*. ^{(96) (97) (98)}

Con la obtención y licenciamiento de una vacuna acelular anti-pertussis autóctona podría garantizarse la inmunización de los adolescentes y adultos mayores en el país, así como la de los diferentes grupos de riesgo que se identifiquen en estudios posteriores (por ejemplo, asmáticos, diabéticos, sickléimicos, inmunodeprimidos). Asimismo podría proponerse la introducción de otras estrategias de prevención como la de la vacunación de las embarazadas, las púerperas, el personal sanitario, entre otras, abordadas en el acápite 2.2.3 de este documento. Todo lo anterior sin abandonar la inmunización con la DPT celular y manteniendo la alta cobertura de

vacunación pues para las vacunas acelulares no ha demostrado mayor capacidad para prevenir la infección ni la transmisión. ^{(23) (30) (99)}

4.1 Fortalezas y limitaciones del estudio

- ✓ Este representa el primer estudio de seroprevalencia de anticuerpos IgG anti-PT en Cuba pero sus resultados no pueden considerarse representativos de la población general de niños de 5 a 18 años de edad pues el tamaño de la muestra fue muy pequeño.
- ✓ El sistema ab108709-Anti-*Bordetella pertussis* IgG Human ELISA Kit (abcam, Reino Unido) ⁽⁶⁶⁾ utilizado para la detección de este tipo de anticuerpos contra la TP constituye un método autorizado para ese uso. No obstante, sería conveniente validar los resultados a través del empleo de otro sistema dirigido también a la detección de anticuerpos contra este mismo antígeno, ante la no disponibilidad de un estándar de referencia de la OMS para cuantificar el título de anticuerpos protectores contra tosferina. ⁽⁶²⁾
- ✓ La exploración de los factores de riesgo subyacentes para contraer una infección por *B. pertussis* o para desarrollar complicaciones solo brindó resultados muy preliminares. El contexto y el diseño del estudio (muestra constituida a por niños no enfermos y estudio descriptivo de corte transversal, respectivamente) no eran idóneos para indagar por los factores de riesgo considerados por otros autores; mientras que en otros casos no se colectó toda la información que habría resultado útil. Por ejemplo, cuando se conoció de condiciones de hacinamiento en la vivienda no se preguntó por la convivencia de hermanos de diferentes edades.

Conclusiones

CONCLUSIONES

- La baja seroprevalencia de IgG anti-PT (34,7 %) demostrada en una muestra de niños (239 niños) entre 5-18 años de edad ingresados en un hospital pediátrico de La Habana entre noviembre 2021 y marzo 2022 indica desprotección contra la tosferina.
- La observación de una baja seroprevalencia de anticuerpos protectores IgG anti-PT (19,3 %) en los niños entre 5 y 14 años sugieren que en este grupo la desprotección contra la tosferina es mayor; esta constituye la primera evidencia autóctona que contribuiría a fundamentar la recomendación de incluir en el esquema de vacunación en Cuba una dosis de refuerzo para su prevención.
- La demostración de un 61,4 % de los niños de 15 a 18 años con niveles protectores de IgG anti-PT indica en estos la existencia de anticuerpos residuales generados por la vacunación o la ganancia de inmunidad humoral por exposición natural a *B. pertussis*. Esto último los señala como posible reservorio y fuente de diseminación de la bacteria hacia otros grupos vulnerables.
- La exploración de los factores de riesgo para contraer una infección por *B. pertussis* o para desarrollar complicaciones en los niños con niveles bajos de IgG anti-PT no condujo a conclusiones pero reafirmó la necesidad de identificar en el contexto cubano los grupos de riesgo a tomar en cuenta para la administración de una dosis de refuerzo.

Recomendaciones

RECOMENDACIONES

Realizar una encuesta nacional robusta de seroprevalencia de anticuerpos contra *B. pertussis* que:

- reclute un número de sujetos representativos de diferentes grupos poblacionales (por ejemplo: edad, incluyendo < 5 años) y regiones;
- explore los niveles de IgG anti-PT y para otros antígenos de la bacteria empleando más de un sistema inmunoenzimático; y
- complemente sus resultados con el reconocimiento de los factores de riesgo que se asocian a enfermar por tosferina y a desarrollar cuadros graves.

Referencias bibliográfica

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roa L, Pescador B. Pertussis: Enfermedad reemergente. Revista Med[Internet]. 2017;25(2):78-95. [citado 2021 sept 15] Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91054722008>
2. Clemente A. Papel de la toxina pertussis y adenilato ciclasa en la prevalencia intracelular de *Bordetella pertussis* y desarrollo de nuevas vacunas[Trabajo de Fin de grado; Internet]. [Madrid]: Universidad Complutense; 2017. [citado 2021 sept 15] Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/55682/>.
3. World Health Organization[Internet]. Geneva: WHO; 2022. Global Health Observatory data repository. [actualizado 2022 jul 15; citado 2021 sept 16]; [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: https://apps.who.int/gho/data/view.main.1520_43
4. World Health Organization[Internet].WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. Global summary 2015. [citado 4 nov 2021] Disponible en: <http://appswho.int/immunization-monitoring/globalsummary/schedules>.
5. World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper – August 2015. Wkly Epidemiol Rec 2015; 90:433-60. [citado 25 en 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/diphtheria-tetanus-and-pertussis-immunization-in-children-7-through-18-years-of-age/abstract/6>
6. Campins- Marti M, Cheng HK, Forsyth K, Guiso N, Halperin S, Huang LM, et al. Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunisation: rationale and strategies for consideration. Vaccine[Internet]. 2001;20(5-6):641-6. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(01\)00393-0](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(01)00393-0)
7. Elam-Evans LD, Yankey D, Jeyarajah J, Singleton JA, Curtis RC, MacNeil J, et al. National, Regional, State, and Selected Local Area Vaccination Coverage Among Adolescents Aged 13-17 years- United States, 2013. MMWR[Internet]. 2014[citado 2 abr 2021];63(29):625-33. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6329a4.htm>
8. Ward JI, Cherry JD, Chang S-J, Partridge S, Keitel W, Edwards K, et al. *Bordetella Pertussis* infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized Acellular Pertussis Vaccine

- Trial(APERT). Clin Infect Dis[Internet]. 2006;43(2):151-7. DOI: <https://doi.org/10.1086/504803>
9. Williams WW, Lu P-J , O'Halloran A, Kim DK, Grohskopf LA, Pilishvili T, et al. Surveillance of Vaccination Coverage Among Adult Populations - United States, 2014. MMWR Surveill Summ[Internet]. 2016;65(2):1-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss6501a1>
 10. Meyer CU, Habermehl P, Knuf M, Hoet B, Wolter J, Zepp F. Immunogenicity and reactogenicity of acellular pertussis booster vaccines in children : Standard pediatric versus a reduced -antigen content formulation. Hum Vaccin[Internet]. 2008;4(3):203-9 DOI: <https://doi.org/10.4161/hv.4.3.5290>
 11. Cutts FT, Hanson M. Seroepidemiology: an underused tool for designing and monitoring vaccination programmes in low- and middle-income countries. Trop Med Int Health[Internet]. 2016;21(9):1086-98. DOI: <https://doi.org/10.1111/tmi.12737>
 12. Torres Vidal RM, Galindo Sardiñas MA, Valcárcel Sánchez M. Enfermedades prevenibles por vacunas. Morbilidad y mortalidad. In: Rojas Ochoa F, editor. Vacunas. Cuba. 1959–2008[Internet]. Capítulo 4. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011[citado 2 abr 2021]. pp. 36–48. [Disponible en: https://scielosp.org/article/rpssp/2018.v42/e34/](https://scielosp.org/article/rpssp/2018.v42/e34/)
 13. López Ambrón L, Egües Torres LI, Pérez Carreras A, Galindo Santana BM, Galindo Sardiña MA, Resik Aguirre S, et al. Experiencia cubana en inmunización, 1962–2016. Rev Panam Salud Publica[Internet]. 2018;42:e34. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.34>.
 14. Dotres Martínez C, Vega Mendoza D, Toraño Peraza G, Álvarez Carmona M, Broche Morera A. Síndrome coqueluchoide y tos ferina. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2012[acceso 2 abr 2021];28:725-34. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000400015&nrm=iso
 15. Muñoz Y. Identificación de patógenos respiratorios en niños hospitalizados por Síndrome Pertusoide en el Hospital “Juan Manuel Márquez”. Ciudad de la Habana: Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” 2010; [Tesis Maestría 2012].

16. Folaranmi T, Pinell-McNamara V, Griffith M, Hao Y, Coronado F, Briere EC. Systematic review and meta-analysis of pertussis epidemiology in Latin America and the Caribbean: 1980–2015. *Rev Panam Salud Publica*[Internet]. 2017[citad 2 abr 2021];41:e102. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6645303/>
17. Pinell-McNamara VA, Acosta AM, Pedreira M, Carvalho AF, Pawloski L, Tondella M, et al. Expanding pertussis epidemiology in 6 Latin America Countries through the Latin American Pertussis Project. *Emerg Infect Dis*[Internet]. 2017 Dec; 23(Suppl 1):S94–S100. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2313.170457>.
18. Yinghua Xu, Lichan Wang, Jin Xu, Xinjian Wang, Chen Wei, Peng Luo, Xiao Ma, Qiming Hou, Junzhi Wang. Seroprevalence of pertussis in China: need to improve vaccination strategies. *Hum Vaccin Immunother*[Internet]. 2014;10(1):92-198. DOI: <https://doi.org/10.4161/hv.26335>
19. Pérez-Bolaños C, Proenza-Alonso L, Fando-Calzada R. La vacunación contra pertussis: Estado actual y perspectivas futuras. *Revista CENIC Cien Biol*[Internet].2012;43(1):29-36[acceso 16 ag 2022].Disponible en: <https://revista.cnice.cu/index.php/RevBiol/article/view/489>.
20. Grupo de expertos en vacunación contra tos ferina. Consenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la infección por *Bordetella pertussis*. *Salud Públ Méx* [Internet]. 2011, 53(1), 57-65[citado 16 ag 2022]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10619407009>.
21. Arnal L. Caracterización fenotípica de *Bordetella pertussis* creciendo en *biofilms*. Desde la proteómica al reconocimiento molecular de factores de virulencia.[Tesis doctoral; Internet]. [La Plata]: Facultad de ciencias Exactas; 2014, 191p. DOI: <https://doi.org/10.35537/10915/44929>
22. Sabin Vaccine Institute[Internet]. Taller de tos ferina en América Latina: Resumen de procedimientos. Washington, D.C: Fdocumenti; 2019. [actualizado 2019; citado 16 ag 2022]. Disponible en: <https://fdocumenti.com/document/taller-latinoamericano-de-tos-ferina-2019-sabin-vaccine-institute-a-taller-latinoamericano.html?page=1>.
23. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protectet against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate

- model. Proc Natl Acad Sci USA[Internet].2014;111(2): 787-92. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1314688110>
24. Li WC , Wu TZ, Huang YC, Huang LM. Boostrix: a reduced-dose acellular pertussis vaccine for use in adolescents and adults. Expert Rev Vaccines[Internet]. 2009;8(10):1317-27. DOI: <https://doi.org/10.1586/erv.09.96>
25. Hellwig SSM, Rodríguez ME, Berbers G a M, van de Winkel JGJ, Mooi FR. Crucial role of antibodies to pertactina in *Bordetella pertussis* immunity.J.Infect Dis[Internet].2003;188(5):738-42. DOI: <https://doi.org/10.1086/377283>
26. HHS[Internet]. The Annual Report of the State of the National Vaccine Plan 2014. Washington, D.C.: US. Department of Health and Human Services. 2014 [actualizado 2015; citado 30 jun 2022]. Disponible en: <https://www.hhs.gov/vaccines/national-vaccine-plan/state-of-national-vaccine-plan-annual-report-2014/index.html>
27. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill H, Swamy GK, *et al.* Safety and immuogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. JAMA[Internet]. 2014;311(17):1760-9. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3633>
28. Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis*. Vaccine[Internet]. 1998;16(20):1907-16. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(98\)00227-8](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(98)00227-8)
29. Cherry JD, Gornbein J, Heininger U, Stehr K. A search for serologic correlates of immunity to *Bordetella pertussis* cough illnesses.Vaccine[Internet]. 1998; 16(20):1901-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(98\)00226-6](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(98)00226-6)
30. Plotkin SA. The pertussis problem. Clin Infect Dis[Internet]. 2014; 58(6):830-3. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cit934>
31. Mattoo S, Cherry JD.Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. Clin Microbiol Rev[Internet]. 2005;18(2):326-82. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.18.2.326-382.2005>

32. Zhang L, Prietsch SOM, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping in children. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2014;(9): CD001478. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001478.pub6>
33. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*[Internet]. 2005[citado 16 ag 2022]; 24(5 Suppl):S58-61. Disponible en: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2005/05001/Duration_of_Immunity_Against_Pertussis_After.11.aspx
34. Meyer CU, Habermehl P, Knuf M, Hoet B, Wolter J, Zepp F. Immunogenicity and reactogenicity of acellular pertussis booster vaccines in children: Standard pediatric versus a reduced-antigen content formulation. *Hum Vaccin*[Internet]. 2008;4(3):203-9. DOI: <https://doi.org/10.4161/hv.4.3.5290>
35. Ward JI, Cherry JD, Chang S-J, Partridge S, Lee H, Treanor J, *et al.* Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med*[Internet]. 2005 13; 353(15):1555-63. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050824>
36. C .Conyn M, van der Maas N; Moi F.Control of whooping cough in the Netherlands-Optimisation of the vaccination policy. Biltoven[Internet]. 2012 [citado 20 de Marzo 2022].Disponible en: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/215121002.pdf>
37. Siegrist CA. Blame vaccine interference, not neonatal immunization, for suboptimal responses after neonatal diphtheria, tetanus, and acellular pertussis immunization. *J Pediatr*[Internet]. 2008;153(3):305-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.04.032>
38. Anderson RM. The concept herd-immunity and the design of community-based immunization programs. *Vaccine*[Internet].1992;10(13):928-35. DOI: [https://doi.org/10.1016/0264-410X\(92\)90327-G](https://doi.org/10.1016/0264-410X(92)90327-G)
39. World Health Organization. WHO Immunization Data. [consultado 16 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/data/immunization>.
40. Campins M, Moreno Pérez D, Gil de Miguel A, González Romo F, Moraga Llop FA, Arístegui Fernández J, *et al.* Tos ferina en España. Situación epidemiológica y

estrategias de prevención y control.Recomendaciones del grupo de trabajo de Tos ferina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*[Internet]. 2013;31(4):240-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.12.011>

41. Wood N, McIntyre 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*[Internet]. 2010;29(3):209-15. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181bc98d5>

42. Halasa NB, O'Shea A, Shi JR, LaFleur BJ, Edwards KM. Poor Immune Responses to a Birth Dose of Diphtheria, Tetanus, and Acellular Pertussis Vaccine. *J Pediatr*[Internet]. 2008;153(3):327-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.03.011>

43. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, *et al.* Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr*[Internet]. 2008; 152:655-60,660.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.09.034>

44. Belloni C, Silvestri A, Tinelli C, Avanzini M, Marconi M, Strano F, *et al.* Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth. *Pediatrics*[Internet]. 2003;111(5 Pt 1):1042-5. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.111.5.1042>

45. Vilajeliu A, Urbiztondo L, Martínez M, Batalla J, Cabezas C. Vacunació de les dones embarassades contra la tos ferina a catalunya. Barcelona[Internet] 2014[acceso 2 ene 2022].Disponible en: <http://hdl.handle.net/11351/3963>

46. Westra TA de Vries R, Tamminga JJ, Sauboin CJ,Postma MJ.Cost-effectiveness analysis of various pertussis vaccination strategies primarily aimed at protecting infants in the Netherlands. *Clin Ther*[Internet]. 2010;32(8):1479-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.07.017>.

47. The joint Committee on Vaccination and Immunisation.Temporary programme of pertussis (whooping cough) vaccination of pregnant women, September 27 th 2012[Internet].2012[citado 30 jun 2022].Disponible en: <https://www.gov.uk/government/uploads/attachment-data/file/126972/CMO-Pertussis-27-09-2012.FINAL.pdf>.

48. Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination de l'adulte: Vaccination antioquelucheuse[Internet].2013[citado 3 dic 2021]. Disponible en: <http://www.health.belgium.be/eportal/Aboutus/relatedinstitutions/SuperiorHealthCouncil/publications/factsheets-vaccination/index.htm?fonland=fr#VmGUEIQ7SUg>.
49. Pertussis: Halting the epidemic by protecting infants. [Internet]. Best Practice Journal 2013[citado 3 dic 2021]. Disponible en <http://www.bpac.org.nz/BPJ/2013/March/docs/BPJ51-pages-34-38.pdf>.
50. de Greeff SC, de Melker HE, Westerhof A, Shellekens JFP, Mooi FR, van Boven M. Estimation of household transmission rates of pertussis and the effect of cocooning vaccination strategies on infant pertussis. Epidemiology[Internet]. 2012; 23(6):852-60. DOI: <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31826c2b9e>
51. Lugnér AK, van der Maas N, van Boven M, Mooi FR, de Melker HE. Cost-effectiveness of targeted vaccination strategies. Vaccine[Internet]. 2013;31(46):5392-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.028>
52. Terranella A, Asay GRB, Messonnier ML, Clark TA, Liang JL. Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis. Pediatrics[Internet]. 2013;131(6):e1748-56. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3144>
53. Quinn HE, McIntyre PB. The impact of adolescent pertussis immunization, 2004-2009: lessons from Australia. Bull World Health Organ[Internet]. 2011;89(9):666-74. DOI: <https://doi.org/10.2471/BLT.11.086538>
54. Millier A, Aballea S, Annemans L, Toumi L, Quilici S. A critical literature review of health economic evaluations in pertussis booster vaccination. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res[Internet]. 2012;12(1):71-94. DOI: <https://doi.org/10.1586/erp.11.94>
55. Fabricio G, Bergero PE, Ormazabal ME, Maltz AL, Hozbor DF. Modelling pertussis transmission to evaluate the effectiveness of an adolescent booster in Argentina. Epidemiol Infect[Internet]. 2013;141(4):718-34. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268812001380>
56. Rozembau MH, De Cao E, Westra TA, Postma MJ. Dynamic models for health economic assessments of pertussis vaccines: what goes around comes around.

- Expert Rev Vaccines[Internet]. 2012; 11(12): 1415-28. DOI: <https://doi.org/10.1586/erv.12.130>
57. Purdy KW, Hay JW, Botteman MF, Ward JI. Evaluation of strategies for use of acellular pertussis vaccines in adolescents and adults: a cost-benefit analysis. Clin Infect Dis[Internet]. 2004; 39(1): 20-8. DOI: <https://doi.org/10.1086/421091>
58. Maltezou HC, Ftika L, Theodoridou M. Nosocomial pertussis in neonatal units. J Hospital Infect[Internet]. 2013; 85(4):243-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2013.09.009>
59. Calugar A, Ortega-Sanchez IR, Tiwari T, Oakes L, Jahre JA, Murphy TV. Nosocomial pertussis: cost of an outbreak and benefits of vaccinating health care workers. Clin Infect Dis[Internet]. 2006; 42(7):981-8. DOI: <https://doi.org/10.1086/500321>
60. Vaqué RJ, Domínguez García A. Vigilancia epidemiológica. Investigación de brotes epidémicos. En: Masson E, editor. Piédrola Gil. Medicina Preventiva y Salud Pública[Internet]. 11th ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2008.p.221-35. [citado 26 julio 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/piedrola-gil-medicina-preventiva-y-salud-publica/unknown/978-84-458-2605-8>
61. Guiso N, Wirsing von König C-H, Forsyth K, Tan T, Plotkin SA .The Global Pertussis Initiative: report from a round table meeting to discusses the epidemiology and detection of pertussis, Paris, France, 11-12 January 2010. Vaccine[Internet]. 2011; 29(6):1115-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.12.010>
62. Faulkner A, Skoff TH, Martin SW, Cassiday PK, Tondella ML, Liang JL. Pertussis [Internet]. 2015. En: Roush SW, Baldy LM, Kirkconnell Hall MA, editors. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. Atlanta, GA.[citado 3 dic 2021]. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/35643>
63. World Health Organization[Internet]. Regional Office for E. Guidance on conducting serosurveys in support of measles and rubella elimination in the WHO European Region. Copenhagen: World Health Organization. 2013. Contract No.: WHO/EURO: 2013-4502-44265-62531[citado 3 dic 2021].Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/350485>

64. Guiso N, Berbers G, Fry NK, He Q, Riffelmann M, Wirsing von König CH. What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*[Internet]. 2011;30: 307-312. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-010-1104-y>
65. Van der Lee S, Hendrikx L, Sanders E, Berbers G, Buisman AM. Whole-Cell or acellular pertussis primary immunizations in infancy determines adolescent cellular immune profiles. *Front Immunol*[Internet]. 2018; 9:51. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00051>
66. abcam [Internet]. Antibodies, Proteins, Kits and Reagents for Life Science. Human Anti-*Bordetella pertussis* IgG ELISA Kit (ab108709). 2022 [Actualizado 2022; citado 30 jun 2022]. Disponible en: <https://www.abcam.com/human-bordetella-pertussis-igg-elisa-kit-ab108709.html>.
67. Resolución 38/2006[Internet].La Habana: Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, 2006. [Actualizado 2021; citado 19 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.gacetaoficial.gob.cu/es/resolucion-38-de-2008-de-ministerio-de-ciencia-tecnologia-y-medio-ambiente>
68. Resolución 8/2000[Internet] La Habana: Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, 2000. [Actualizado 2022; citado 19 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.informea.org/es/node/90301>.
69. Limia SA, Olmedo LC, del Amo VJ, Sánchez-Cambronero CL, Soler SM, Cantero GE. Metodología del 2º estudio de seroprevalencia en España. *Rev. Esp. Salud Publica* [Internet].2019 [citado 19 de agosto de 2022]. ; 93: e201904021. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1135-57272019000100018
70. Kelly H, Riddell MA, Gidding HF, Nolan T, Gilbert GL. A random cluster survey and a convenience sample give comparable estimates of immunity to vaccine preventable diseases in children of school age in Victoria, Australia. *Vaccine*[Internet]. 2002; 20(25-26):3130-6.DOI: [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(02\)00255-4](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(02)00255-4)

71. Osborne K, Gay N, Hesketh L, Morgan-Capner P, Miller E. Ten years of serological surveillance in England and Wales: methods, results, implications and action. *Int J Epidemiol*[Internet].2000;29(2):362-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/29.2.362>
72. Taranger J, Trollfors B, Lagergård T, Sundh V, Bryla DA, Schneerson R, *et al.* Correlation between pertussis toxin IgG antibodies in postvaccination sera and subsequent protection against pertussis. *J Infect Dis*[Internet].2000; 181(3):1010–3. DOI: <https://doi.org/10.1086/315318>
73. Sigera S, Perera J, Rasarathinam J, Samaranayake D,Ediriweera D. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* specific Immunoglobulin G antibody levels among asymptomatic individuals aged 4 to24 years: a descriptive cross sectional study from Sri Lanka.*BMC Infect Dis*[Internet]. 2016 16:729. DOI <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2068-z>
74. Vatansever U, Cöplü N, Oner N, Karasalihoglu S, Kurtoglu D, Esen B, Ekuklu G. Seroprevalance of *Bordetella pertussis* antibodies among healthy adolescent girls in Edirne. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2005; 135: 531-6. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01926.x>
75. Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, *et al.* Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics* [Internet]. 2001; 108(5): E81. <https://doi.org/10.1542/peds.108.5.e81>.
76. Ersen A, Karademir F, Özyurt M, Süleymanoğlu S, Aydınöz S, Meral C, Aydemir G, Göçmen I. Seroprevalence of Immunoglobulin M/A/G antibodies against *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* among asymptomatic children at 6-8 of age in Turkey. *East J Med*[Internet]. 2012; 17(2) 78-82. [Citado24 ag 2022]. Disponible en: <https://eastjmed.org/jvi.aspx?pdire=ejm&plng=eng&volume=17&issue=2&Year=2012>
77. Durpektova M, Hrstkova H. Is the level of IgG antibodies against Pertussis toxin sufficient in vaccinated child population? *Scr Med (Brno)* [Internet].2008 [citado24 ag 2022];81(2):97–104. Disponible en: <https://www2.med.muni.cz/biomedjournal/2008/2008-2.html>

78. Gaayeb L, Sarr JB, Ndiath MO, Hanon J-B, Debie A-S, Seck M, et al. Seroprevalence of Pertussis in Senegal: A Prospective Study. PLoS One[Internet]. 2012; 7(10): e48684.DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048684>
79. Cevik M, Beyazova U, Aral AL, Camurdan AD, 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[Internet]. 2008;14(4):388–90. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01926.x>.
80. Cattaneo LA, Reed GW, Haase DH, Wills MJ, Edwards KM. The Seroepidemiology of *Bordetella pertussis* Infections: A Study of Persons Ages 1–65 Years. J Infect Dis[Internet]. 1996;173(5):1256–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/173.5.1256>
81. Immink M M., Eric R.A. Vos, Alcira V.A. Janga-Jansen, Sharda Baboe-Kalpo, Koen Hulshof ,et al. Circulation of *Bordetella pertussis* in the Caribbean Netherlands: a population-based seroepidemiological study. Int J Infect Dis [Internet]. 2021; 111: 21–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.025>
82. Lee YS, Han et al. Pertussis Seroprevalence in Korean Adolescents and Adults Using Anti-Pertussis Toxin Immunoglobulin G. J Korean Med Sci[Internet]. 2014; 29(5): 652-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2014.29.5.652>
83. Berbers, G., van Gageldonk, P., Kasstele, J.v.d. et al. Circulation of pertussis and poor protection against diphtheria among middle-aged adults in 18. Nat Commun[Internet]. 2021 May 17; 12(2871):1-13. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23114-y>
84. Muloiwa R, Dube FS, Nicol MP, Hussey GD, Zar HJ (2020) Risk factors for *Bordetella pertussis* disease in hospitalized children. PLoS ONE[Internet]. 15(10): e0240717.DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240717>
85. Montilla Velásquez. M P, Camacho Moreno G, Romero S L, Gómez K. Factores de riesgo asociados a complicaciones por *Bordetella pertussis* en la Fundación Hospital de la Misericordia, 2009-2013. Infect[Internet].2015; 19(3):101-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2015.02.002>
86. Jiang F, Li K, Tang G, Huang Y. Risk factors for pertussis among children hospitalized for pertussis during 2016–2017, in Guizhou Province of China: a case-

- control study. *GHJ*[Internet].2021; 5(2): 97–101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.glohj.2021.05.003>.
87. Ganeshalingham A, McSharry B, Anderson B, Grant C, Beca J. Identifying children at risk of malignant *Bordetella pertussis* infection. *Pediatr Crit Care Med*[Internet]. 2017; 18(1): e42–e7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/pcc.0000000000001013>
88. Langkamp DL, Davis JP. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr*[Internet]. 1996;128(5 Pt 1):654–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(96\)80131-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(96)80131-4)
89. Moraga-Llop FA., Campins-Martí M. Vacuna de la tos ferina. Reemergencia de la enfermedad y nuevas estrategias de vacunación. *Enferm Infecc Microbiol Clin*[Internet]. 2015; 33(3):190–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.02.001>
90. Hernández P. M, González S.N. ¿Vacunar contra tos ferina? *Rev Enferm Infecc Pediatr*[Internet]. 2014; 27.28 (107): 428-32 [citado 22 ag 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=52290>
91. Sánchez-Smith LI, Domínguez-Morales W, Smith-Hernández MS, González-Sábado R. Abandono precoz de la Lactancia materna exclusiva en menores de 1 año. *Revdsodic*[Internet]. 2020[citado 21 ag 2022]; 3(4):e76. Disponible en: <http://revdsodic.sld.cu/index.php/revdsodic/article/view/76>
92. Kural B, Boran P, Devecioglu Karapinar E, Gokcay G, Eren T, Badur S, Yilmaz G. Low *Bordetella pertussis* antibody seroprevalence among mothers and infants. *Med J Bakirkoy*[Internet]. 2020[citado 21 ag 2022];16(2):103-7. Disponible en: <https://bakirkoymedj.org/archives/archive-detail?vid=9951>
93. Capili CR, Hettinger A, Rigelman-Hedberg N, Fink L, Boyce T, Lahr B, *et al*. Increased risk of pertussis in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*[Internet]. 2012;129(4):957–63.DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.020>
94. Bhavsar A , Aris E, Harrington L, Simeone JC, Ramond A, Lambrelli D, *et al*. Burden of Pertussis in Individuals with a Diagnosis of Asthma: A Retrospective Database Study in England. *Journal of Asthma and Allergy*[Internet]. 2022; 15: 35-51. DOI: <https://doi.org/10.2147/JAA.S335960>

95. Calderón V. R, Tejera C. J.F. El asma bronquial. Una aproximación a esta mirada en Cuba. Revista Conrado[Internet].2020[citado 21 ag 2022]; 16(76): 15-23.[citado 30 ag 2022]. Disponible en: <https://conrado.ucf.edu.cu/index.php/conrado/article/view/1447>
96. Ferrán B, Proenza L, Marcos E, Pérez C y Campos J. Expresión extracromosomal del antígeno pertactina en *Escherichia coli* y *Bordetella pertussis*. Revista CENIC Ciencias Biológicas, Vol. 41, No. 1, pp. 53-60, 2010. [Internet]. [Citado 30 ag 2022]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/237027204_Expresion_extracromosomal_del_antigeno_pertactina_en_Escherichia_coli_y_Bordetella_pertussis.
97. Fernández S, Fajardo E M, Mandiarote A, Año G, Padrón M A, Acosta M *et al*. A proteoliposome formulation derived from *Bordetella pertussis* induces protection in two murine challenge models. BMC Immunology 2013, 14(Suppl 1):S8 [Internet]. [Citado 30 ag 2022]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/237027204_Expresion_extracromosomal_del_antigeno_pertactina_en_Escherichia_coli_y_Bordetella_pertussis.
98. Acevedo R, Fernández S, Zayas C, Acosta A, Sarmiento ME, Ferro VA, Rosenqvist E, Campa C, Cardoso D, Garcia L, Perez JL. Bacterial outer membrane vesicles and vaccine applications. Front Immunol. 2014 Mar 24; 5:121. Doi: 10.3389/fimmu.2014.00121. PMID: 24715891; PMCID: PMC3970029.
99. Solohery L. Razafimahatratra, Wesolowski A, Rafetrarivony L, Heraud J-M, Forrest K. J, et al. Seroprevalence of pertussis in Madagascar and implications for vaccination. Epidemiology and Infection, Cambridge University Press (CUP), 2020, 148, pp.e283. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268820002800>

Anexos

Anexo 1

Casos de tosferina entre el 2011 y 2021 a nivel global y por regiones, OMS (Global Health Observatory Data. Last updated: 2022-07-15).

Pertussis Reported cases by WHO region

Also available:

— [Reported cases by country](#)

[filter table](#) | [reset table](#)

Last updated: 2022-07-15

Download filtered data as: [CSV table](#) | [XML \(simple\)](#) | [JSON \(simple\)](#)

Download **complete** data set as: [CSV table](#) | [Excel](#) | [CSV list](#) | [more...](#)

WHO region	2021	2020	2019	2018	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011
Global	28843	69414	145486	169240	163030	174624	156065	186438	172109	250330	173441
Africa	3320	2266	4121	14001	7082	1435	7565	10098	9930	16839	5816
Americas	6714	20496	7761	23638	29207	28132	32116	46865	54873	72328	29719
South-East Asia	597	12712	12057	17532	33976	43141	29813	54953	37602	45847	42867
Europe	2150	21838	56043	57219	63129	69937	50591	53213	38263	57539	34436
Eastern Mediterranean	5695	665	2021	3528	2012	1493	1358	2224	8751	14540	8514
Western Pacific	10367	11437	63483	53322	27624	30486	34622	19085	22690	43237	52089

ANEXO 2

INFORMACIÓN A LOS PADRES O TUTORES Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INFORMACIÓN A LOS PADRES/TUTORES DE LOS PARTICIPANTES

Estimado padre o tutor:

Su hijo(a) podrá participar en el estudio: **Seroprevalencia de IgG contra la toxina de *Bordetella pertussis* en pacientes de una institución pediátrica de La Habana**. Este es parte de una colaboración entre el Instituto Pedro Kourí (IPK) y el Hospital Pediátrico del Cerro con el objetivo de conocer los niveles de IgG anti-*Bordetella pertussis*, una bacteria que causa infecciones del tracto respiratorio. Sus resultados constituirán evidencias que ayudarán a estimar el nivel de inmunidad entre niños(as) vacunados para prevenir estas infecciones y a identificar la población objeto de la vacunación de refuerzo. Le solicitamos la aprobación para que su hijo(a) se incorpore al estudio. Usted tiene derecho a formular preguntas o aclarar dudas en cualquier momento.

Procedimiento: La participación del niño(a) consistirá en aportar 200 µL de suero sanguíneo. Estos se obtendrán a partir de la misma extracción de sangre que se realice para los estudios complementarios y de diagnóstico del cuadro clínico que motivó el ingreso hospitalario. La muestra de suero se conservará a - 20 °C hasta su traslado (4 °C) al Laboratorio Nacional de Referencia de Infecciones Respiratorias Bacterianas del IPK, donde se utilizará para la medición de IgG contra *B. pertussis*. Así mismo se requiere de su colaboración como padre o tutor para aportar información sobre datos demográficos y de los antecedentes vacunales y de salud del niño(a).

Posibles riesgos: Solo se prevén riesgos mínimos, asociados al proceso de obtención de la muestra, pero estos se mitigarán porque la extracción de sangre la realizará personal especializado del hospital.

Beneficios: Constituye un compromiso ético del equipo de esta investigación que usted reciba el resultado de la prueba que se realizará para la medición de anticuerpos IgG contra *B. pertussis*, no obstante a que este no será útil para modificar el tratamiento que el niño(a) esté recibiendo. Esto le permitirá conocer sobre su nivel de protección ante una infección por *B. pertussis*.

Derechos de rechazar o abandonar el estudio: La participación en este estudio será completamente voluntaria. Su negativa no conllevará a ninguna penalidad, ni a la pérdida de los beneficios que ofrece el sistema de salud. Si acepta que su hijo(a) participe podrá retirarlo del estudio en cualquier momento sin consecuencias para la atención médica que recibe.

Confidencialidad: Los datos personales del niño(a) se manejarán de manera confidencial. Esto se garantizará asignándole un código, al que solo tendrá acceso el equipo de la investigación.

Divulgación de los resultados: Los resultados del estudio se compartirán en eventos científicos y podrán ser objeto de una publicación científica.

DECLARACIÓN DEL PADRE/TUTOR DEL PARTICIPANTE

Declaro que he sido informado(a) sobre este estudio y que recibí una copia del Consentimiento Informado. Comprendo los objetivos y procedimientos del estudio y que sus resultados se utilizarán solamente para los propósitos de esta investigación. Tuve la oportunidad de hacer cualquier pregunta sobre la investigación y de esclarecer adecuadamente mis dudas. Consiento voluntariamente en que mi hijo(a) participe en el estudio y comprendo que tengo el derecho de retirarlo de este cuando lo estime conveniente, sin que esto le cause algún perjuicio.

Para constancia de lo expuesto anteriormente firmo este documento:

Nombre y apellidos del participante: _____	Nombre y apellidos del padre/tutor _____ Firma _____ Fecha: (d)____/ (m)____/ (a)_____
--	--

PARTE PARA EL INVESTIGADOR: He leído el formulario de consentimiento para el padre/tutor del niño(a) y este ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmo que ha dado su consentimiento libremente.

Fecha: (d)____/ (m)____/ (a)____,

Firma: _____

Nombre y apellidos del investigador:

Toda pregunta sobre el estudio puede dirigirse a:

Yusloyvy Cedeño Roig Teléfono: 53852966 e-mail: ycedenoroig@gmail.com

Gilda Toraño Peraza Teléfono: 72553523 e-mail: gilda@ipk.sld.cu

Instituto "Pedro Kouri". Autopista Novia del Mediodía Km 6½. PO Box 601, Marianao 13, La Habana

✂-----

PARTE PARA EL PADRE/TUTOR:

Declaro que he sido informado(a) sobre este estudio y que recibí una copia del Consentimiento Informado. Comprendo los objetivos y procedimientos del estudio y que sus resultados se utilizarán solamente para los propósitos de esta investigación. Tuve la oportunidad de hacer cualquier pregunta sobre la investigación y de esclarecer adecuadamente mis dudas. Consiento voluntariamente en que mi hijo(a) participe en este estudio y comprendo que tengo el derecho de retirarlo de este cuando lo estime conveniente, sin que esto le cause algún perjuicio.

Para constancia de lo expuesto anteriormente firmo este documento:

Nombre y apellidos del participante: _____	Nombre y apellidos del padre/tutor _____ Firma _____ Fecha: (d)____/ (m)____/ (a)_____
--	--

Toda pregunta sobre el estudio puede dirigirse a:

Yusloyvy Cedeño Roig Teléfono: 53852966 e-mail: ycedenoroig@gmail.com

Gilda Toraño Peraza Teléfono: 72553523 e-mail: gilda@ipk.sld.cu

Instituto "Pedro Kouri". Autopista Novia del Mediodía Km 6½. PO Box 601, Marianao 13, La Habana

ANEXO 3

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Iniciales del niño: _____

Código asignado: _____

Edad: _____

Sexo: _____

Motivo del ingreso: _____

Índice de hacinamiento: _____

Tipo de lactancia: _____

Estado vacunal antipertussis: _____

Antecedentes patológicos personales:

Procesos agudos durante el año previo al estudio:

Nombre y apellidos del investigador: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Niveles de anticuerpos anti-PT *B. pertussis* demostrados durante el estudio: _____

Nombre y apellidos del investigador: _____

Firma: _____

Fecha: _____