

Estudio de seroprevalencia de coqueluche en adultos jóvenes, mujeres en puerperio inmediato y sangre del cordón umbilical

Pertussis seroprevalence in adults, post-partum women and umbilical cord blood

Dra. Aurelia Fallo^a, Dra. Gabriela Manonelles^a, Bqca. Daniela Hozbor^b, Bqca. Claudia Lara^c; Dr. Miguel Huespe^d, Dra. Silvina Mazzeo^d, Dr. Oscar Canle^e, Bqco. Marcelo Galas^c y Dr. Eduardo López^a

RESUMEN

La coqueluche es una enfermedad inmunoprevenible que afecta a todas las edades. Los adultos jóvenes que han perdido su inmunidad contra *pertussis* son una importante fuente de infección para los lactantes. Ante el aumento sostenido de casos de coqueluche, se plantean nuevas estrategias de prevención.

Objetivo. Evaluar la seroprevalencia de coqueluche en donantes de sangre adultos, puerperas y cordones.

Métodos. Determinación de títulos de anticuerpos totales anti-*Bordetella spp* (*Bordetella*) mediante el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas. Se evaluaron sueros de 103 donantes, 101 puerperas y 100 cordones. Los títulos ≤ 80 fueron considerados de bajo impacto contra la enfermedad. El pasaje transplacentario de anticuerpos fue evaluado como la relación en los títulos de anticuerpos en cordones/madres. **Resultados.** Media de edad de los donantes: 28 ± 6 años. Mediana títulos anti-*Bordetella*: 320; rango intercuartil: 160-320 (RIC); 10% presentaron títulos ≤ 80 .

Media de edad de las puerperas: 26 ± 6 años. Mediana títulos anti-*Bordetella*: 160 (RIC: 80-320), títulos significativamente menores que las mujeres donantes ($p = 0,00002$). El 30% de las puerperas presentaron títulos ≤ 80 .

Mediana anti-*Bordetella* cordones: 160 (RIC: 80-160). Los cordones presentaron títulos ≤ 80 más frecuentemente que sus madres (44% vs. 30%, $p = 0,04$). El pasaje transplacentario fue 0,83. El título en los cordones fue igual a sus madres en el 54%, menor en el 37% y mayor solo en el 8%.

Conclusiones. Los títulos de anticuerpos anti-*Bordetella* en las puerperas fueron significativamente menores que en las donantes. Las madres y los cordones presentaron títulos ≤ 80 en el 30% y el 44%, respectivamente. Estos datos podrían explicar las altas tasas de ataque en lactantes pequeños que no han completado su esquema de vacunación.

Palabras clave: coqueluche, prevalencia, prevención y control.

- a. Servicio de Infectología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA.
- b. Laboratorio Nacional de Referencia de Pertussis – Sede IBBM FCE Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Buenos Aires.
- c. Laboratorio Nacional de Referencia de Pertussis – Bacteriología Clínica – INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”, CABA.
- d. Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Santojanni, CABA.
- e. Servicio de Hemoterapia Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA.

Correspondencia:
Dra. Aurelia Fallo,
afallo@intramed.net

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 16-9-2013
Aceptado: 27-1-2014

INTRODUCCIÓN

La coqueluche, también denominada tos convulsa o *pertussis*, es una

enfermedad bacteriana aguda de las vías respiratorias, cuyo agente causal es *Bordetella pertussis* (*Bp*). Esta enfermedad afecta principalmente a lactantes y niños pequeños. Se transmite con facilidad de persona a persona (la tasa de contagio intrafamiliar es del 75-90% y por contagio escolar, del 50-80%); tiene un comportamiento endémico con brotes epidémicos cada 3-5 años.¹

El uso masivo de la vacuna celular bajó más del 95% la incidencia de la enfermedad en la década del 80, comparada con la era previa a la vacunación de los años 40-50. Sin embargo, en los últimos años, se observa un aumento sostenido de casos, incluso en países con altas coberturas de vacunación.² La Organización Mundial de la Salud estima que, en el mundo, ocurren 16 millones de casos de *pertussis* y más de 194 000 muertes cada año, lo que equivale al 13% de las muertes prevenibles por vacuna.³ Argentina no es ajena a esta situación ya que, desde el año 2002 hasta la actualidad, registra un aumento sostenido de casos, con la mayor tasa de morbimortalidad en lactantes y niños pequeños. El 92% de los niños hospitalizados pertenecen al grupo de menores de un año. En el año 2011, fallecieron 70 lactantes, 91% menores de 4 meses de edad.⁴

En las últimas dos décadas, se ha registrado un cambio del perfil epidemiológico con casos también en adolescentes y adultos.² Si bien la enfermedad en estos últimos puede no ser tan grave, la afección en estos

grupos tiene implicancias epidemiológicas ya que actuarían como la principal fuente de infección para los lactantes.³⁻⁷

Diversas causas podrían contribuir a la situación epidemiológica actual: mayor vigilancia, nuevas metodologías diagnósticas, relativa baja eficacia de las vacunas, corta duración de la inmunidad generada por estas y/o adaptabilidad del agente causal a la inmunidad que ellas confieren.³

Con independencia de las causas, el aumento significativo en el número de casos ha obligado a los sistemas de salud de los distintos países a revisar e implementar nuevas estrategias para disminuir la incidencia en la población más vulnerable: los niños menores de un año.

El mecanismo exacto que otorga inmunidad protectora contra la coqueluche no es del todo conocido, pero existe evidencia del rol tanto de la respuesta humoral como de la celular.⁸

La protección de los lactantes menores de 2 meses (antes de recibir la primera dosis de vacuna) depende de la transferencia de anticuerpos maternos; hay estudios acerca del rol de estos anticuerpos anti-*Bordetella* en la prevención de la mortalidad en este grupo.⁹

Datos propios respecto a la seroprevalencia para coqueluche en nuestra población joven, puérperas y en cuanto al pasaje transplacentario de anticuerpos resultarían de importancia a la hora de diseñar nuevas estrategias para mejorar la situación de esta enfermedad.

OBJETIVOS

- Evaluar la seroprevalencia de anticuerpos anti-*Bordetella* en población de adultos jóvenes, que incluye madres en puerperio inmediato y sus cordones.
- Comparar el título de anticuerpos de las puérperas con el de sangre de cordón umbilical de sus hijos recién nacidos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, observacional y analítico, cuyas muestras fueron analizadas de modo ciego.

Período de estudio: 06/2009-06/2010.

Población en estudio:

Grupo A: donantes de sangre voluntarios de 17-45 años de edad, denominado "donantes".

Grupo B: mujeres en puerperio inmediato, denominado "madres".

Grupo C: suero de los respectivos hijos, tomado de sangre de cordón, denominado "cordones".

Criterios de inclusión

Grupo A: adultos sanos donantes de sangre en el Centro de Hemoterapia HNRG.

Grupo B: mujeres con embarazo no complicado de 37-41 semanas de gestación que dieron a luz en el Hospital Santojanni.

Grupo C: suero de sangre de cordón umbilical de sus respectivos hijos, neonatos sanos, de término y peso adecuado para la edad gestacional.

Criterios de exclusión

Adultos que hubieran recibido gammaglobulina o productos derivados de la sangre en el último mes.

Madres con embarazo o parto complicado.

Sangre de cordón umbilical proveniente de nacido pretérmino, con anomalías fetales o enfermedades perinatales.

Se obtuvo consentimiento informado de todos los sujetos ingresados en el estudio, antes de la donación de sangre en donantes y antes del parto para puérperas y cordones.

El estudio fue evaluado y aprobado por los comités de ética de los hospitales Ricardo Gutiérrez y Santojanni.

En los grupos A y B, se completaron cuestionarios con datos demográficos, epidemiológicos (convivencia con niños o adolescentes, ocupación), clínicos (antecedentes de tos prolongada, contacto con caso confirmado de coqueluche, interurrencias en el embarazo) y antecedentes de vacunación contra *pertussis* y/o haber padecido coqueluche.

Los sueros recolectados fueron preservados a -20 °C, luego enviados en forma ciega al laboratorio y procesados todos en forma simultánea.

El tamaño de la muestra fue calculado por el programa EPI5, para estudio poblacional o descriptivo según muestreo aleatorio no agrupado, con un nivel de confianza del 99,99%. Se estimó esperable que el 50% de la población general y el 45% de las embarazadas tuvieran títulos de anticuerpos ≥ 160 . Para el cálculo de muestra de donantes voluntarios de sangre, según fuente del Centro Nacional de Estadísticas y Censos, se consideró una población de 15-49 años de 4 000 000 de habitantes, que resultó en $N=79$. Para el cálculo de muestra de puérperas, se consideró una población de 700 000 partos/año, que resultó en el tamaño muestral $N=79$.

Los títulos de anticuerpos anti-*Bordetella* fueron determinados mediante la técnica de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), dirigidos contra soncados de célula entera de *B. pertussis* Tohama en fase I, que dosó anticuerpos totales. Existen estudios que muestran que títulos ≥ 160 tienen relación con infección pasada por *Bordetella*; se consideran, entonces, títulos ≤ 80 sin evidencia de protección contra la enfermedad.¹⁰

La transferencia transplacentaria de anticuerpos fue estimada como la razón entre la media geométrica de los títulos de anticuerpos en suero de cordón y suero materno.

En el análisis, los títulos de anticuerpos fueron expresados por la mediana (de la inversa de la dilución) y su correspondiente rango intercuartil (RIC). El análisis estadístico de la mediana de los títulos de anticuerpos fue realizado mediante el test de Wilcoxon para muestras no paramétricas. Para el análisis de variables cualitativas, se utilizó el test de Chi cuadrado o Fisher. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

RESULTADOS

Se incluyeron y procesaron en el estudio 304 muestras, provenientes de 103 donantes voluntarios de sangre, 101 puérperas y 100 cordones. Todos los adultos incluidos (donantes y puérperas) habían recibido su última dosis de vacuna celular a los 6 años de edad (ninguno había recibido vacuna acelular). En el grupo A de 103 donantes, ingresaron 63 hombres y 40 mujeres. La media de edad fue de 28 ± 6 años (rango: 17-44 años), sin diferencias por género (varones: 28 ± 6 años; mujeres: $28,5 \pm 6$ años). La mediana de títulos de anticuerpos anti-*Bordetella* fue 320 (RIC: 160-320), y 11 (10%) presentaron títulos de anticuerpos ≤ 80 . Al analizar los títulos de anticuerpos según el sexo o la edad de los individuos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Los donantes que no convivían con niños tuvieron una tendencia a tener títulos más bajos que los que convivían con niños (15 vs. 8,6%), pero esta diferencia no fue significativa. Tampoco se detectaron diferencias significativas entre estos dos grupos en cuanto a los antecedentes de tos prolongada.

En el grupo B de puérperas, se incluyeron 101 mujeres en puerperio inmediato. La media de edad fue 26 ± 6 años (rango: 17-44 años). La mediana de anticuerpos anti-*Bordetella* fue 160 (RIC: 80-320); treinta de las puérperas (30%) presentaron títulos de anticuerpos anti-*Bordetella* ≤ 80 .

El análisis de títulos de anticuerpos de las puérperas según la edad, los antecedentes de

tos prolongada o la convivencia con niños no evidenció diferencias significativas.

Al comparar los títulos de anticuerpos entre las mujeres donantes y puérperas, se observó que estas últimas presentaban títulos significativamente menores con valores de mediana de 160 (RIC: 80-320) vs. 320 (RIC: 160-320) en las donantes ($p = 0,00002$). A su vez, 30/101 (30%) de las puérperas y solo 2/40 (5%) de las mujeres donantes presentaron títulos de anticuerpos anti-*Bordetella* ≤ 80 , diferencia francamente significativa (OR: 8,1; IC 95%: 1,8-35,4, $p = 0,0015$) (Figura 1).

La Figura 2 compara los títulos de mujeres donantes y puérperas según la edad, y se observa la mayor diferencia en las más jóvenes.

En el análisis de los sueros de los 100 cordones, la mediana de anticuerpos anti-*Bordetella* fue 160 (RIC: 80-160), similar a los valores del suero materno, cuya mediana fue 160 (RIC: 80-320). Sin embargo, el 44% de los cordones tenían títulos de anticuerpos ≤ 80 vs. el 30% de las madres (OR 1,8; IC 95%: 1,01-3,22, $p = 0,04$).

En la Figura 3, se presentan los valores de los títulos de anticuerpos para cada par madre-hijo, que muestran que el título en los cordones fue el mismo que el de suero materno en el 54%, menor en el 37% y mayor solo en el 8%. La relación de transferencia transplacentaria fue de 0,83 para el total de la población y, en la mayoría de los grupos de edad, los cordones presentaron títulos menores que el suero de sus madres (Tabla 1).

DISCUSIÓN

Como en otros países, el incremento de casos de coqueluche en Argentina tiene su mayor impacto sobre la morbimortalidad de los lactantes que aún no han llegado a completar su esquema primario de vacunación. Se ha reportado también un aumento de casos en adultos-jóvenes que han perdido la inmunidad inducida por vacunas.¹¹⁻¹³

En un estudio realizado en nuestro hospital durante un brote de coqueluche (2007-2008) sobre 57 niños internados con esta enfermedad, la media de edad fue 2,5 meses, el 80% eran menores de 6 meses y el 10% falleció (todos < 3 meses). La media de edad de las madres fue de 24 años y 65% tenían antecedentes de tos en el último mes.¹⁴

Las tasas de ataque en niños de 4-10 años han permanecido estables. Las mayores tasas en menores de 6 meses reflejan que los adultos, sobre todo las madres jóvenes, son los principales reservorios y fuentes de contagio, como ha sido demostrado por varios trabajos.^{15,16}

FIGURA 1. Comparación de títulos de anticuerpos para coqueluche en mujeres donantes (N= 40) y puérperas (N= 101)

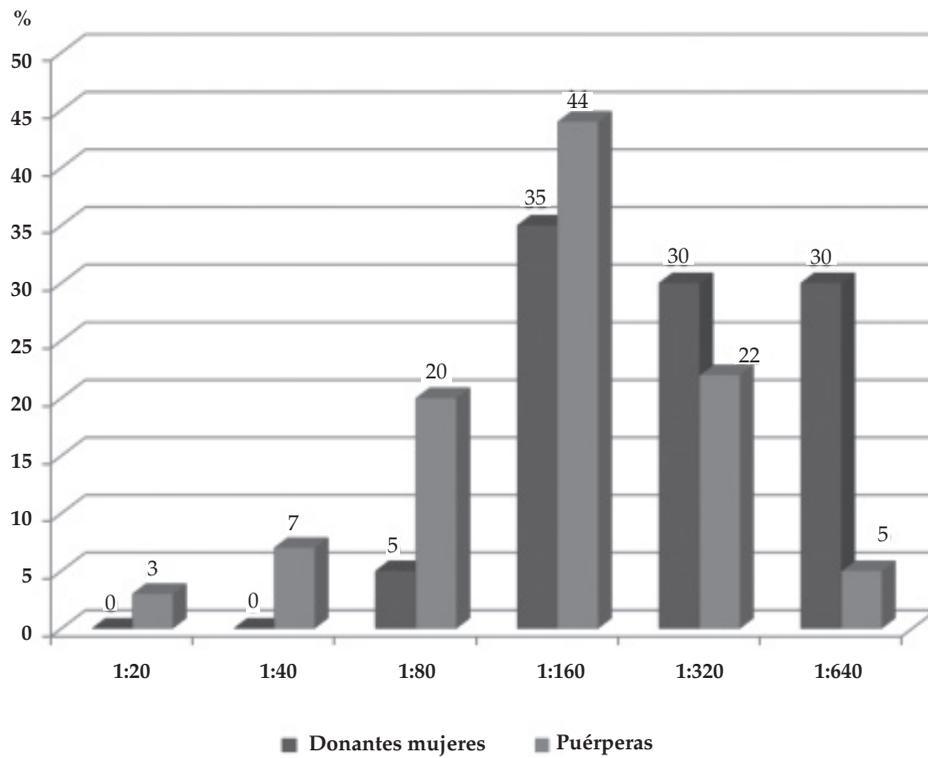


FIGURA 2. Comparación de seroprevalencia para coqueluche en mujeres donantes (N= 40) y puérperas (N = 101) según grupos de edad

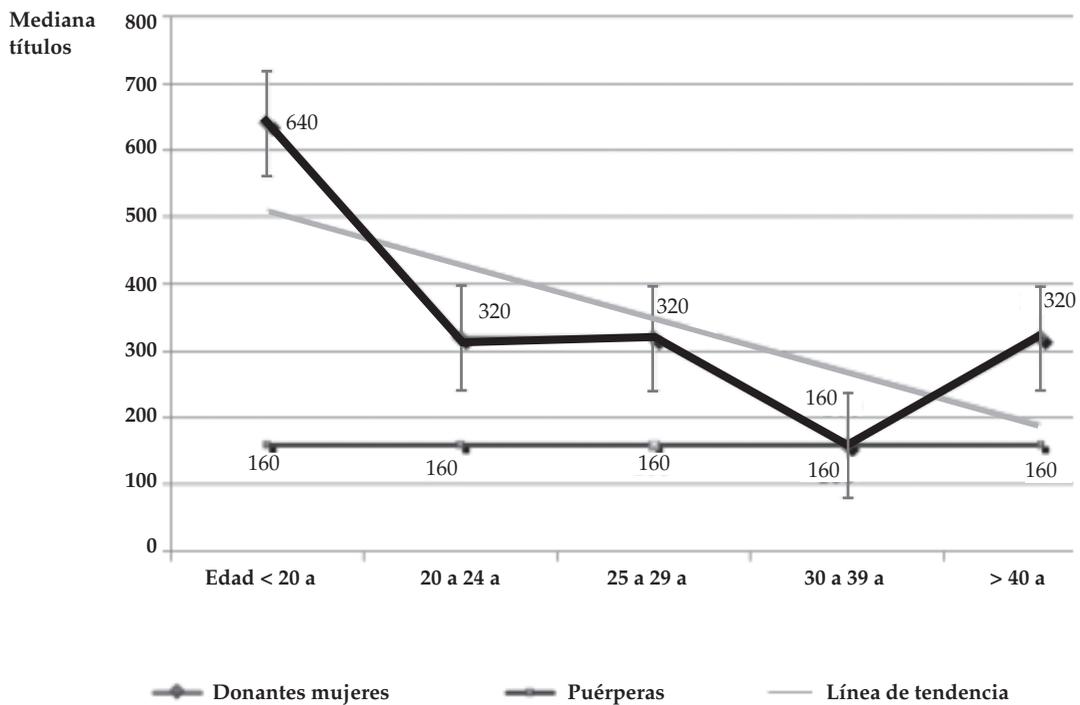


FIGURA 3. Comparación de los títulos de anticuerpos anti-Bordetella en cada par puérpera-cordón (N= 100)

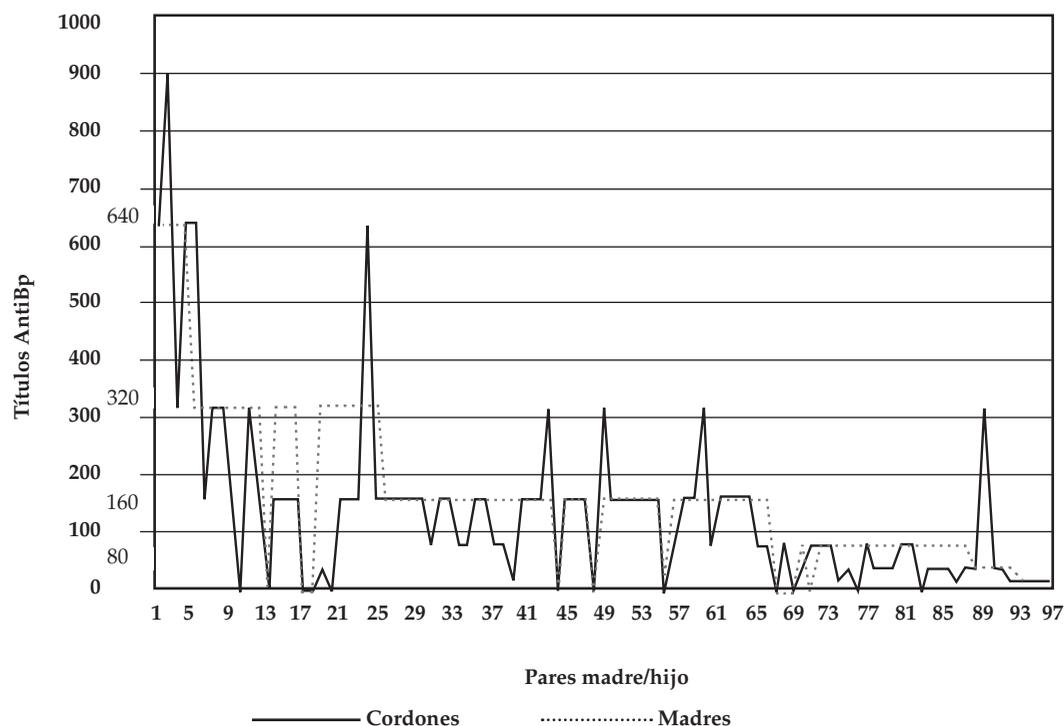


TABLA 1. Distribución de títulos de anticuerpos anti-Bordetella en madres, cordones y razón entre ambas, según grupo de edad de las madres

Edad de las madres	Media geométrica anti-Bordetella ¹ (rango)	Media geométrica anti-Bordetella ¹ (rango)	Anti-Bordetella Relación cordones/madres ²
	Cordones	Madres	
< 20 años	121 (20-640)	166 (80-320)	0,65
20-24 años	155 (20-2560)	157 (20-640)	0,99
25-29 años	113 (40-640)	128 (40-640)	0,88
30-39 años	103 (20-640)	141 (20-640)	0,73
> 40 años	67 (20-160)	95 (20-160)	0,71
Todos	122 (20-2560)	146 (20-640)	0,83

1. Anticuerpos anti-Bordetella.

2. Razón entre media geométrica de títulos de anticuerpos en cordones sobre media geométrica de títulos de anticuerpos en sus madres.

El presente estudio provee los primeros datos de nuestro país acerca de un importante factor de riesgo en la adquisición de coqueluche en lactantes pequeños, como es el "estatus" serológico contra *pertussis* en nuestra población adulta joven (especialmente, puérperas) y al momento del nacimiento. La metodología utilizada (anticuerpos totales anti-Bordetella contra célula entera), la única disponible en

nuestro país al momento del presente estudio, nos permitió conocer el estatus serológico de los grupos evaluados, con resultados altamente reproducibles y un costo accesible. Esta metodología, actualmente, ha sido reemplazada por el dosaje de anticuerpos antitoxina *pertussis*, el cual presenta mayor especificidad, pero es muy costoso y aún no está disponible en nuestro medio. Si bien no hay acuerdo respecto de cuál

es el correlato con la inmunidad protectora, hay suficientes datos respecto del rol de los anticuerpos en los lactantes menores de 2 meses.¹⁷

Cuando se analizó la variación de los títulos con la edad de los individuos, se observó que, en el grupo de donantes, los títulos menores se registraron en los adultos de mayor edad. En cambio, en el grupo de madres, los títulos no variaron con la edad. Más aún, los títulos de este grupo fueron significativamente más bajos que los de las mujeres donantes.

En nuestra cohorte de madres, el 30% tenía títulos bajos (≤ 80). Un porcentaje similar fue reportado por Plans en España.¹⁸ Si bien es difícil comparar los resultados de distintos trabajos porque emplean metodologías diferentes para medir anticuerpos, en la mayoría de los estudios, se reportan títulos muy bajos durante el embarazo, probablemente como consecuencia de su estado de inmunodepresión.¹⁷ Este hecho ha sido reportado también en la respuesta a otras vacunas, que incluye la influenza.^{19,20}

Al analizar el título de anticuerpos en los cordones, se detectó que el 44% no tenía títulos superiores a 80. El título en los cordones fue igual a sus madres en el 54%, menor en el 37% y mayor solo en el 8%. La relación suero de cordón/suero materno fue 0,83. Estos resultados indicarían que la transferencia placentaria de anticuerpos no fue tan eficiente como la propuesta por otros autores.^{19,21} Heinenger propone un mecanismo de transporte activo en el pasaje transplacentario de anticuerpos, el cual comenzaría alrededor de las 17 semanas de gestación y alcanzaría niveles 1,5-2 veces más altos que los de la madre en recién nacidos de término.¹⁹ Otros trabajos reportan concentraciones similares en sueros de madres y de cordones.²² Healy y col. observaron títulos mayores en cordones que en las madres (1,7) en un estudio de 2004, pero un trabajo de 2006 realizado en madres de origen hispánico reporta niveles similares de anticuerpos entre madres y cordones. La razón para estos resultados discordantes entre distintos estudios no se conoce, pero Healy propone que tal vez haya diferencias étnicas que podrían estar influenciando estos resultados.²³⁻²⁵

El presente estudio, realizado antes de la implementación de la vacuna en embarazadas en nuestro país, apoya la necesidad de evaluar nuevas estrategias que tiendan a mejorar la protección en el grupo más vulnerable, representado por los niños en los primeros meses de vida.

Distintos estudios se han llevado a cabo en el mundo, con la intención de prevenir la enfermedad en los primeros meses de vida. Se han estudiado distintas estrategias, que no son necesariamente excluyentes entre sí y algunas de ellas plantean aún interrogantes sobre eficacia clínica o dificultades de implementación. Sin lugar a dudas, las nuevas estrategias diseñadas deben partir de un punto básico como es lograr o mantener adecuadas coberturas de vacunación de los esquemas habituales (esquema completo en < 18 meses y refuerzos a los 6 y 11 años) porque, si no se logra este objetivo fundamental, seguramente el resto fracasará.

Dentro de las estrategias ensayadas, se encuentran las siguientes:

1. Refuerzo en adolescentes y adultos jóvenes: su objetivo es extender la duración de la protección inducida por la vacuna. La mayor dificultad de esta estrategia es conseguir coberturas adecuadas. Sería una estrategia cuyo impacto en lactantes pequeños parece no ser alto.²⁶
2. Vacunación en el posparto inmediato (estrategia de capullo): tendría como objetivo proteger a las madres susceptibles e indirectamente proteger a sus hijos, teniendo en cuenta que, en los primeros meses de edad, la madre es la principal fuente de contagio (50-75%).^{11,17,27} Idealmente, se debería también vacunar a otros convivientes susceptibles para aumentar las posibilidades de éxito de la estrategia. La mayor dificultad consiste en lograr coberturas adecuadas y los costos derivados de vacunar a todo el grupo familiar.^{25,28} Otro punto para considerar es que el pico de respuesta serológica ocurre a los 15 días de aplicada la vacuna, por lo que quedan, entonces, desprotegidos los menores de 2 semanas de vida.²⁹
3. Vacunación de neonatos: los ensayos hechos sobre vacunación neonatal con vacuna acelular han tenido, en general, buenos resultados en cuanto a la respuesta serológica a partir de los 15 días de aplicada la vacuna, con excepción del trabajo de Halasa.³⁰⁻³³ En el estudio de Wood, se observó buena respuesta para *pertussis*, pero los títulos de respuesta a vacuna de hepatitis B y *Haemophilus influenza* fueron menores que en el grupo control.³³ Otro punto para considerar es que no hay aún vacunas monovalentes licenciadas para uso asistencial.
4. Vacunación en embarazadas: esta es potencialmente la única estrategia que podría

dar protección desde el nacimiento y ha sido propuesta después de demostrar que la vacunación de la embarazada después de la semana 20 de gestación es segura y daría protección.^{25,28-30} Los anticuerpos transferidos al neonato durarían aproximadamente 2 meses, momento en que se iniciaría el esquema habitual de vacunas.^{34,35} La falta de datos sobre eficacia clínica y la posible interferencia con las vacunas posteriores han sido motivo de preocupación. El estudio de Heinenger reporta menor respuesta serológica al esquema habitual de vacunación cuando se utilizan vacunas celulares.¹⁹

Estados Unidos y Argentina han sido los primeros en implementar esta última estrategia (2012). En ambas recomendaciones, se hace hincapié en que, si la madre no se vacunó durante el embarazo, debe recomendarse en puerperio inmediato.^{28,35}

Consideramos importante, en un futuro, ampliar estos estudios, corroborar resultados con metodología más específica y, dado que se implementó la vacunación en embarazadas, poder comparar entre población vacunada y no vacunada, así como la evolución de sus respectivos hijos, para valorar el impacto de la estrategia utilizada.

CONCLUSIONES

Los datos más relevantes del presente estudio son los bajos niveles de anticuerpos detectados en las puerperas y aún más bajos en los cordones, lo cual coincidiría con la mayor tasa de ataque en los primeros meses de vida. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics. *Pertussis*. En: Pickering LK. Eds. *Red Book. 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics; 2009. Págs.504-19.
2. Tan T, Trindade E, Skowronsky D. Epidemiology of *pertussis*. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(5 Suppl):S10-8.
3. World Health Organization (WHO). *Immunization, Vaccines and Biologicals: Pertussis*. Geneva, 2011. [Disponible en: <http://www.who.int/immunization/topics/pertussis/en/>] [Consulta: 24 de abril de 2014].
4. Ministerio de Salud Argentina. *Vigilancia de Coqueluche*. En: *Boletín Integrado de Vigilancia* N.º 127, SE 27, julio de 2012. 15-19.
5. Bamberger E, Sruog I. What is new in *pertussis*? *Eur J Pediatr* 2008;167(2):133-9.
6. Bonmarin I, Lévy-Bruhl D, Baron S, Guiso N, et al. *Pertussis* surveillance in French hospitals: results from a 10 year period. *Euro Surveill* 2007;12(1-3):34-8.
7. Lasserre A, Laurent E, Turbelin C, Hanslik T, et al. *Pertussis* incidence among adolescents and adults surveyed in general practices in the Paris area, France, May 2008 to March 2009. *Euro Surveill* 2011;16(5). [Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19783>]. [Consulta 16 de abril de 2014].

8. Tran Minh NN, He Q, Edelman K, Olander R, et al. Cell-mediated immune responses to antigens of *Bordetella pertussis* and protection against *pertussis* in school children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(4):366-70.
9. Granstrom M, Olander-Nielsen AM, Holmblad P, Mark A, Hanngren K. Specific immunoglobulin for treatment of whooping cough. *Lancet* 1991;338(8777):1230-3.
10. Manterola A, Bodino J, Spagnuolo de Gentile A, López E. Presente y futuro de las inmunizaciones. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 1990:p.62. Serie Paltex para ejecutores de programas de salud N.º 22.
11. Moore DM, Mathias RG. Patterns of susceptibility in an outbreak of *Bordetella pertussis*: evidence from a community-based study. *Can J Infect Dis* 2002;13:305-10.
12. Wang Ch, Zhu QR. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* Antibody in Children and Adolescents in China. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:593-6.
13. Greenberg D. *Pertussis* in Adolescents increasing incidence brings attention to the need for booster immunization of adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:721-8.
14. Manonelles G, Cécicoli C, Fallo A, López E, et al. Impacto clínico-epidemiológico de la tos convulsa y análisis de costos en niños internados. *Rev Hosp Niños B Aires* 2009;51:3-9.
15. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, et al. Infant *pertussis*: who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:985-9.
16. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret DD, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:293-9.
17. Healy CM, Munoz FM, Rench MA, Halasa NB, et al. Prevalence of *pertussis* antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. *J Infect Dis* 2004;190:335-40.
18. Plans P, Jansà J, Doshi N, Harrison TG, et al. Prevalence of *pertussis* antibodies in umbilical cord blood samples in Catalonia, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2008;11:1023-5.
19. Schlaudecker E, McNeal M, Dodd C, Ranz J, Steinhoff M. Pregnancy modifies the antibody response to trivalent influenza immunization. *J Infect Dis* 2012;206:1670-3.
20. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerging Infectious Diseases* 2006;12(11):1638-43.
21. Van den Berg JP, Westerbeek EA, Berbers GA, van Gageldonk PG, et al. Transplacental Transport of IgG Antibodies Specific for *Pertussis*, Diphtheria, Tetanus, *Haemophilus influenzae* Type b, and *Neisseria meningitidis* Serogroup C is Lower in Preterm Compared With Term Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:801-5.
22. Gonik B, Puder KS, Gonik N, Kruger MI. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibodies in mothers and their newborn infants. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005;13:59-61.
23. Healy CM, Rench MA, Edwards KM, Baker CJ. *Pertussis* serostatus among neonates born to Hispanic women. *Clin Infect Dis* 2006;42(10):1439-42.
24. Castagnini LA, Healy CM, Rench MA, Wootton SH, et al. Impact of maternal postpartum tetanus and diphtheria toxoids and acellular *pertussis* immunization on infant *pertussis* infection. *Clin Infect Dis* 2012;54:78-84.
25. Healy CM, Rench MA, Castagnini LA, Baker CJ. *Pertussis* immunization in a high-risk postpartum population. *Vaccine* 2009;27:5599-602.
26. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Prevention of *pertussis* among adolescents: recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular *pertussis* (Tdap) vaccine. *Pediatrics* 2006;117(3):965-77.
27. World Health Organization *Pertussis* vaccines: WHO

- position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2010;85:385-400.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular *pertussis* vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2011;60:1424-6.
 29. Halperin BA, Morris A, Mackinnon-Cameron D, Mutch J, et al. Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular *pertussis* vaccine in women of childbearing age and postpartum women. *Clin Infect Dis* 2011;53(9):885-92.
 30. Belloni C, De Silvestri A, Tinelli C, Avanzini MA, et al. Immunogenicity of a three-component acellular *pertussis* vaccine administered at birth. *Pediatrics* 2003;111:1042-5.
 31. 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* 2010;29:209-15.
 32. Halasa NB, O'Shea A, Shi JR, LaFleur BJ, et al. Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular *pertussis* vaccine. *J Pediatr* 2008;153:327-32.
 33. Knuf M, Schmitt HJ, Jacquet JM, Collard A, et al. Booster vaccination after neonatal priming with acellular *pertussis* vaccine. *J Pediatr* 2010;156:675-8.
 34. Leuridan E, Hens N, Peeters N, De Witte L, et al. Effect of a prepregnancy *pertussis* booster dose on maternal antibody titers in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:608-10.
 35. Ministerio de Salud de la Nación. PRONACEI. Manuales y lineamientos. Fundamentos de la vacunación de mujeres embarazadas con vacuna triple bacteriana acelular (Tdap). 2012.