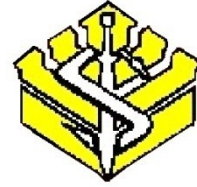




UNIVERSIDAD DE CARABOBO
AREA DE ESTUDIO DE POSTGRADO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA Y PUERICULTURA



**DETERMINACION DE NIVELES SERICOS DE ANTICUERPO ANTI
BORDETELLA PERTUSSIS EN MUJERES EMBARAZADAS**

AUTORA: Sandra María Ciprés Roselló
TUTOR CLÍNICO: Dr. Juan Useche
TUTOR METODOLOGICO: Msc. Amílcar Pérez

Valencia , 2013



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
AREA DE ESTUDIO DE POSTGRADO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA Y PUERICULTURA



DETERMINACION DE NIVELES SERICOS DE ANTICUERPO ANTI BORDETELLA PERTUSSIS EN MUJERES EMBARAZADAS

AUTORA: SANDRA MARIA CIPRES ROSELLO

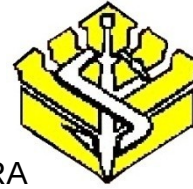
RESUMEN

La tosferina es una enfermedad respiratoria aguda, sumamente contagiosa, con tasa de ataque elevados entre individuos susceptibles. La *Bordetella pertussis* sigue siendo una causa de morbi-mortalidad en poblaciones con alta cobertura de vacunación. Así, en la última década se han producido epidemias de tosferina en países que han mantenido altas coberturas vacúnales. Los cambios en la epidemiología de la tosferina nos obligan a replantearnos los esquemas actuales de vacunación contra esta enfermedad, existen diferentes estudios realizados acerca de la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de las vacunas contra tosferina en los adolescentes y adultos, la aplicación de las mismas forma parte de las primeras y luego últimas recomendaciones emitidas por el grupo de expertos mundiales de la Iniciativa Global de Pertussis. Así mismo, las guías de vacunación para grupos de riesgo como los adolescentes, adultos, y mujeres embarazadas y en posparto inmediato. El objetivo del presente trabajo es determinar la presencia de anticuerpo anti *Bordetella pertussis* en embarazadas atendidas en la consulta preoperatoria anestésica en la Maternidad del Este. Periodo Septiembre – Noviembre 2012. Se realizó un estudio descriptivo, de tipo transversal no experimental. La muestra estuvo constituida por 61 mujeres embarazadas que acudieron a la consulta preoperatoria anestésica de la Maternidad del Este, cuyo criterio de inclusión fue embarazo de más de 37 semanas de gestación. Se registró que entre las mujeres con presencia de anticuerpo séricos la edad promedio de 24,0 +/- 12,53, mientras que aquellas que no presentaron anticuerpo registraron una edad promedio de 27,26 +/- 1,37, no encontrándose diferencias entre ambos promedios. Que el 6,56% (4) del total de las embarazadas presentaron anticuerpos para *Bordetella pertussis*, el 9,83 % que corresponde a seis (6) paciente registraron valores en rango dudoso y el 83,66 (51) se reportó negativo. Del grupo estudiado tanto para las pacientes con reporte de anticuerpos presente como las registradas como negativo tenían un tiempo de inmunización superior a los 10 años. (100%= 61 casos). En todas las embarazadas con presencia de anticuerpo para *Bordetella pertussis* las concentraciones eran no protectoras (6,56%= 4 casos). Se concluye que la vacuna contra *Bordetella pertussis* recibida durante la infancia no prevalece en el tiempo, dejando a la mujer embarazada tanto adolescente como adulta desprotegida y por ende a su recién nacido.

Palabras Claves: embarazada, tosferina, vacuna, seroprevalencia



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
AREA DE ESTUDIO DE POSTGRADO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA Y PUERICULTURA



DETERMINATION SERUM ANTI BORDETELLA PERTUSSIS PREGNANT WOMEN

AUTHOR: SANDRA MARIA CIPRES ROSELLO

ABSTRACT

Pertussis is an acute respiratory disease, highly contagious, with high attack rate among susceptible individuals. *The Bordetella pertussis* remains a significant cause of morbidity and mortality in populations with high vaccination coverage. Thus, in the last decade, there were epidemics of whooping cough in countries that have maintained high vaccination coverage. Changes in the epidemiology of pertussis oblige us to rethink the current schemes of vaccination against this disease, there are various studies about the effectiveness, safety and immunogenicity of the vaccines against pertussis in adolescents and adults, the implementation of the same is part of the first and then last recommendations issued by the panel of global experts of the Global Initiative of pertussis. Likewise, the guides of vaccination for risk groups such as adolescents, adults, and pregnant and postpartum women immediately. The aim of this study is to determine the presence of anti Bordetella pertussis in pregnant women attending the preoperative anesthesia consultation in East Motherhood. Period September to November 2012. We performed a descriptive, non-experimental cross type. The sample consisted of 61 pregnant women who attended the outpatient preoperative anesthesia Eastern Maternity whose inclusion criterion was pregnancy beyond 37 weeks of gestation. It was reported that among women with serum antibody presence mean age of 24.0 ± 12.53 , while those who did not have antibody showed a mean age of 27.26 ± 1.37 , no differences between the two averages. That 6.56% (4) of total pregnant had antibodies to Bordetella pertussis, which corresponds to 9.83% (6) patients reported inconclusive range values and 83.66 (51) reported negative. Of the group studied patients with both antibodies present report as negative as those recorded immunization had a time over 10 years. (100% = 61 cases). In all pregnant women for the presence of *Bordetella pertussis* antibody concentrations were not protective (6.56% = 4 cases). We conclude that *Bordetella pertussis* vaccine given during childhood does not prevail in time, leaving the woman both adolescent and adult pregnant and therefore unprotected your newborn.

Keywords: pregnant, pertussis vaccine, seroprevalence.

INDICE GENERAL.

	Pág.
Dedicatoria.....	Vi
Agradecimiento.....	Vii
Resumen.....	ix
Introducción.....	01
Material y Métodos.....	09
Resultados	10
Discusión.....	11
Conclusiones.....	14
Recomendaciones.....	16
Referencias Bibliográficas.....	19
Anexo.....	24

INDICE DE TABLAS.

	Pag
TABLA1. PRESENCIA DE ANTICUERPOS SÉRICOS EN MUJERES EMBARAZADAS SEGÚN EDAD MATERNA	17
TABLA 2. CONCENTRACIONES DEL ANTICUERPO ANTI BORDETELLA PERTUSSIS PRESENTE	17
TABLA 3. TIEMPO DE INMUNIZACIÓN CONTRA BORDETELLA PERTUSSIS Y LOS ANTICUERPOS ENCONTRADOS ACTUALMENTE.....	18
TABLA4. CONCENTRACIONES PROTECTORA DEL ANTICUERPO PRESENTE EN LAS EMBARAZADAS.....	18

DEDICATORIA

A Dios. Por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A mis padres. Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constantes que me ha permitido ser una persona de bien.

A mis maestros. Aquellos que marcaron cada etapa de mi camino en este postgrado, me apoyaron y motivaron para la culminación de mis estudios profesionales e impulsaron el desarrollo de mi formación profesional.

A mis amigos. Por compartir los buenos y malos momentos, por apoyarnos mutuamente en nuestra formación profesional y que hasta ahora, seguimos siendo amigos: Yasmil Estrada, Ninibhte Hung, Merly Yin, Edilsa Bolívar, Gabriela Manzanilla, Mariana Pérez, Maryori Silva, Rita Díaz, Thania Ojeda, Roxana Cala y Griceida Román.

AGRADECIMIENTO

A mis padre. Por ser ejemplo de perseverancia y constancia, el cual me ha infundido siempre, por el valor mostrado para salir adelante pero más que nada, por su amor.

Al Dr Juan Useche. Por su rectitud en su profesión como docente y dedicación, quien con sus conocimientos y experiencia ha logrado en mí, que pueda culminar con éxito este proyecto, así por sus consejos que me ha ayudado a formarme como persona y médico.

Al Lcdo Amilca Perez. Por sus conocimientos prestados, así como orientación en la parte estadística del trabajo.

Al personal Médico especialista en Obstetricia y Ginecología y personal de enfermería del Centro Clínico Maternidad del Este. Por su colaboración en el manejo de los pacientes.

Al personal del laboratorio del Este. Por su colaboración en la toma de muestra y procesamiento de la misma.

INTRODUCCIÓN

La vacunación ha acompañado históricamente al hombre, quien ha intentado encontrar protección real contra las enfermedades infecciosas que diezmaban pueblos enteros. Es sin lugar a duda la más importante intervención de salud pública sobre estas enfermedades especialmente en los países en desarrollo en los que se estiman que cada año mueren millones de niños a causa de enfermedades inmunoprevenibles (1).

Por otra parte, la tosferina es una enfermedad respiratoria aguda, sumamente contagiosa, con tasa de ataque elevados entre individuos susceptibles (1). Por lo que la reingeniería de estrategias preventivas, hasta el momento estipuladas en materia de salud a nivel internacional, modificó las tasas en la población en general de infección por *Bordetella pertussis*, sin embargo el impacto real en menores de un año aún no es satisfactorio, es por ello que el objetivo principal de los protocolos acerca de este tema tienen como finalidad la optimización de medidas dirigidas a la prevención de esta patología, contando como herramienta preventiva al establecer la inmunización del adolescente y adulto con la vacuna a celular y la inmunización materna que permite transferir inmunidad al recién nacido (2).

A pesar de adecuadas coberturas, la vacunación no ha logrado controlar la circulación de *Bordetella pertussis* en la población (2). La tosferina se mantiene endémica en los países en vía de desarrollo debido a que la vacuna Difteria-Tétanos-Tosferina (DTP) de células enteras, que se ha utilizado desde 1960 en la población infantil, inmuniza y mantiene títulos protectores sólo durante 10 años(3). Es así como en los últimos años, en numerosos países se ha observado un incremento en el número de casos de coqueluche, con un desplazamiento de la infección a lactantes menores de seis meses, siendo esta población susceptible a la infección por no lograr completar su inmunización (4).

Según informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima: “La tosferina causa cada año en el mundo entre 20 y 40 millones de casos y entre 200,000 y 400,000

fallecimientos, por lo cual se considera una de las principales causas de muerte evitables mediante la vacunación”(5).

Así, en la última década se han producido epidemias de tos ferina en países que han mantenido altas coberturas vacunales, como Alemania, Australia, Canadá, Estados Unidos y Noruega. En todo el mundo, la tos ferina es la quinta enfermedad, después de las infecciones neumocócica, el sarampión, la gastroenteritis por rotavirus y las infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b, en orden de mortalidad en los niños menores de 1 año por enfermedades prevenibles por vacunas, y representa un 11% de la mortalidad de éstas(5).

En USA la incidencia anual de tosferina en menores de 4 meses se ha incrementado a 63.4 casos. En el 2010, 34% de los casos de tosferina en los Estados Unidos fueron en adolescentes entre 11 y 18 años y 27% en menores de 1 año. Pero estos casos son muy importantes porque los adolescentes con tosferina pueden transmitir la infección a otras personas, incluso a niños pequeños que tienen un mayor riesgo de complicaciones y muerte. Estas son las razones por las cuales hay vacunas acelulares de tosferina nuevas aprobadas y recomendadas para adolescentes, adultos y mujeres embarazadas. En Chicago se ha detectado el mayor brote en la historia del siglo XXI con hasta nueve mil (9000) casos en 2010 y hasta junio de 2012 van 3.182 casos, se trata de cifras superior a la registrada antes de la vacunación, y detectó que la cepa era portada por adolescentes, adultos jóvenes y mujeres embarazadas(6).

En los últimos diez años, el número de personas afectadas por la pertussis en Latinoamérica aumentó más de un 90%.(7)

En los últimos cinco años según la Fundación Panamericana de la Salud y Educación dicha enfermedad creció en un 90 por ciento en México, Venezuela Colombia y Argentina (7). En algunos países centroamericanos, Ecuador y Perú, la tos ferina llega a figurar entre las primeras causas de muerte (8).

De acuerdo con el ministerio de salud de Chile, los casos de coqueluche han aumentado desde fines del 2010, triplicando la tasa de incidencia para el año 2011. Ese año se presentaron 2.581 casos de pertussis en el país, más de la mitad en niños menores de 1 año. La enfermedad provocó 16 muertes en el 2011 y hasta finales de 2012 habían fallecido 9 personas (9).

En 2011, se registraron en Argentina 7.967 casos y murieron 70 lactantes. Y hasta finales de Julio del 2012 se habían reportado 3.245 casos, de los cuales 621 se encontraban confirmados(10).

Por otro lado, Colombia es uno de los países donde más se ha incrementado el número de personas afectadas: hasta Julio de 2012 se habían confirmado 1.373 pacientes contagiados con la enfermedad respiratoria y 26 muertes. En comparación con el año anterior, se advierte un crecimiento de más del 65% pues durante todo el 2011 hubo 830 personas afectadas(10).

En Brasil, se ha registrado un total de 1.723 casos de pertussis sólo hasta el mes de Agosto del 2012, de los cuales 33 casos han sido letales. Y en el 2011, se notificaron más de 2.000 casos y murieron 47 personas, de las cuales 45 de ellas menores de 1 año(11).

En Costa Rica, hasta finales del 2012, se reportaron 18 casos de tosferina, en contraste con los 14 que se presentaron durante el año anterior, 11 de los afectados fueron niños menores de 2 meses(12).

Por su parte, en México hasta agosto del 2012 se había confirmado 400 casos de pertussis, mientras que durante todo el 2011 hubo 579 notificaciones(13).

En Venezuela, esta enfermedad se encuentra en una etapa más agresiva. Según el boletín epidemiológico del Ministerio del Poder Popular para la Salud es particularmente importante el aumento de casos reportados en el año 2012 donde registra hasta la semana 46 un acumulativo de 1.114 casos notificados en comparación con el año 2011 donde solo se registró hasta la semanas 46 la presencia de 174 casos, lo que representa seis veces más que en el 2011(14-15).

Para la semana nuevo del boletín epidemiológico que corresponde a la última semana del mes de Febrero y primera semana del mes de Marzo del 2013, se han repostado un total de 18 casos con un acumulativo en lo que va de año de 102 casos registrándose 11 casos en menores de 1 año, 5 casos entre la edad de 1 a 4 años de edad y 2 casos entre los 5 a 6 años de edad. Entre los estados donde se encuentra con mayor intensidad la tosferina esta Bolívar, donde se han reportado 75 de los 102 casos, los otros dos estados con un importante número de enfermos por coqueluche son Yaracuy con 10 casos y Portuguesa con 3 casos(16).

En el caso de las embarazadas, las vacunas aportan protección a la madre y al producto de la gestación actual o de futuras gestaciones. La experiencia inmunológica de la madre, adquirida mediante su contacto con la enfermedad natural o la inmunización es transmitida al feto y al recién nacido, confiriéndole importantes ventajas durante los primeros meses de vida. La actividad relacionada con la obtención de una protección correcta mediante la vacunación de la mujer en edad fértil antes de planificar un embarazo o cuando exprese su intención de quedar embarazada, durante el propio embarazo y en el posparto debe considerarse como criterio objetivo de calidad de los cuidados (17).

Las mujeres embarazadas y los recién nacidos son dos grupos de población vulnerables a la tos ferina por varias razones. En primer lugar, un gran número de mujeres embarazadas puede tener un nivel de anticuerpos anti pertussis bajo. En segundo lugar, los recién nacidos y niños menores de 1 año pueden estar desprotegidos contra la tos ferina debido a la falta de inmunidad natural o adquirida. Los anticuerpos transmitidos por la madre disminuyen a los dos meses, desapareciendo a los seis meses y la inmunidad vacunal no se adquiere hasta haber completado la vacunación (17).

La Bordetella pertussis sigue siendo una causa de morbi-mortalidad en poblaciones con alta cobertura de vacunación en niños. Las complicaciones, hospitalizaciones y muertes por

coqueluche se concentran en lactantes menores que no alcanzan cumplir su inmunización(17).

Es así como Astazio Arbiza y colaboradores determinaron la prevalencia de anticuerpos frente a Tétanos (T), Difteria (D) y Pertussis (P) en una población de adultos jóvenes con historia previa de vacunación frente a DTP en la infancia, el diseño del estudio fue descriptivo de tipo transversal, se incluyó un total de 120 sujetos de 19 años de edad, proveniente de la comunidad autónoma de Madrid, donde se determinaron anticuerpos frente a DTP mediante el método ELISA (IgG Genzyme Virotech GmbH): valor límite de detección de 0,1 UI/ml para tétanos y difteria y de 0,18 unidades de densidad óptica para *Bordetella pertussis*. El 54%, 44% y 58% fueron seropositivos frente a tétanos, difteria y *Bordetella pertussis*, respectivamente. Concluyendo que un alto porcentaje de adultos jóvenes carece de niveles de anticuerpos protectores frente a tétanos, difteria y *Bordetella pertussis* recomendando la utilización de la vacuna tétanos-difteria (Td) como dosis de refuerzo cada diez años y la revacunación de los adolescentes y adultos con vacunas de pertussis acelulares como estrategias para mantener niveles adecuados de inmunidad frente a *Bordetella pertussis* en la población adulta (18).

Van der Wielen M, y colaboradores realizó un estudio nacional de seroprevalencia de la vacuna contra tos ferina en Bélgica en relación con la edad (de 1 a 54 años), mediante la determinación de las concentraciones de anticuerpos frente a toxina pertúsica, hemaglutinina filamentosa y pertactina. La tasa más elevada de seropositividad anti-pertactina se observó en los niños menores de 15 años (81%) y la cifra disminuía con la edad (48,8% en el grupo de 45 a 54 años). Este y otros datos del estudio confirman la pérdida de la inmunidad inducida por la vacuna y sugieren el resurgimiento de la tosferina en el adolescente y el adulto. Por esto, se debe recomendar la estrategia vacunal de administrar una dosis booster en adolescentes y adultos (19).

Por otro lado, Arteagoitia J.M, y colaboradores realizaron un estudio a través del departamento de Sanidad y Consumo de la comunidad Vasca en España (2009) sobre la

seroprevalencia de anticuerpos postvacunal de todas las vacunas que reciben según el calendario de vacuna en la infancia, con el objetivo de determinar las poblaciones en riesgo, la muestra estuvo conformada por 1071 individuos de ambos sexos residentes en la zona, con edades comprendidas entre los 15 y los 59 años, ambos inclusive, se determinó por ELISA la presencia de anticuerpo. El porcentaje de sujetos investigados con anticuerpos detectables frente a la toxina pertusica se situó en un 30% en la población de 15-19 años de edad, y disminuyó posteriormente de modo progresivo hasta el grupo de 25-29 años, edad a partir de la cual se observó una estabilización. En concreto, en el presente estudio solo 2,4% de las personas estudiadas presentaron títulos altos de anti-toxina pertusica, lo que sugiere que la circulación de Bordetella pertussis en la población ha sido limitada en años recientes, resultado concordante con la buena cobertura que la vacunación anti tos ferina obtiene en nuestra comunidad y con la baja incidencia de la tos ferina desde mediados de los noventa (20).

Igualmente en España Plans J y colaboradores, publicaron un estudio donde exponen que al observar que el 59% de los 166 casos de tos ferina registrados en la localidad de Cataluña entre 2005 y 2007 ocurrió en menores de 1 año (prácticamente todos ellos en menores de 6 meses). El estudio tuvo por objetivo determinar la prevalencia de anticuerpos detectables frente a la tosferina e infecciones recientes de dicha enfermedad en mujeres embarazadas en Cataluña. Dichos anticuerpos fueron determinados en sangre de cordón, la muestra de embarazadas se seleccionó de forma aleatoria. La prevalencia de anticuerpos detectables (≥ 4 EU/ml) fue del 72,8% y la de infecciones recientes (definida como título de anticuerpos ≥ 195 EU/ml) fue del 1,8% (21).

Asimismo y más recientemente, Heininger y colaboradores publicaron un estudio, donde miden los valores de IgG frente a la toxina pertúsica y la hemaglutinina en 43 niños nacidos a término y sus madres, las cuales recibieron vacuna durante el embarazo. Observando valores positivos respecto a la toxina en el 77% de las madres y el 84% de los recién nacidos; para el caso de la hemaglutinina filamentosa se encontraron anticuerpos en el 96%

de las madres y 95% de los niños. Concluyendo que se deberían considerar estrategias de vacunación maternas y del neonato para proteger a los niños pequeños frente a la tos ferina. Así como el realizar estudios de seguridad en embarazadas con vacuna pertúsica (22).

Al ser las mujeres embarazadas, los recién nacidos y los lactantes, los grupos de mayor riesgo de complicaciones, la necesidad de evaluar nuevas estrategias es más que evidente. Debido a que las vacunas de células enteras no pueden ser administradas a recién nacidos por su alta reatogenicidad, se ha propuesto para este fin el estudio de la transferencia de anticuerpos provenientes de la madre. La posibilidad de proteger a lactantes contra *Bordetella pertussis* por inmunización materna durante el tercer trimestre del embarazo, se investiga desde 1930, y se han encontrado concentraciones variables de anticuerpos de 50% a títulos similares a los encontrados en las madres(23).

En los últimos años se han desarrollado distintas vacunas pertussis acelulares combinadas con toxoides diftérico y tetánico, inicialmente fueron diseñadas para lactantes y niños menores, comprobándose en ellos buena inmunogenicidad, seguridad y eficacia(24). Posteriormente, con el objetivo de inducir un refuerzo inmunológico contra estas tres enfermedades, se han diseñado vacunas con menor contenido antigénico para minimizar las reacciones adversas., en el 2005 se aprobó a nivel mundial una vacuna combinada que puede aplicarse en individuos de 11 a 64 años de edad, incluyendo a mujeres en postparto, esta preparación contiene además del componente de la vacuna acelular de *Bordetella pertussis*, toxoide tetánico y toxoide diftérico reducido, ofreciendo una alternativa de inmunización a estos grupos(24-25-26)

Esta necesidad de implementar vacunas en el adultos se debió a que durante los diferentes brotes de tosferina que se registraron a nivel mundial en la última década la población afectada con mayor incidencia de casos reportados y hospitalizado así como la alta letalidad eran en neonatos y lactante menores, ante tal situación epidemiológica, diferente

grupos de expertos a nivel mundial implementaron estrategias de vacunación como es la estrategia capullo, con el objeto de proteger a los recién nacidos y lactante menores que aun no han completado el esquema de vacunación y que se encuentra desprotegido, donde se indica el vacunar a la madre durante el embarazo con la vacuna acelular contra la tosferina y de no recibirla durante dicho periodo administrarla en el postparto inmediato, de esta forma se reducir el rol de la madre como portadora, así como al padre y demás familiares, además se implementó dentro de la estrategias el incluir la vacuna acelular en el esquema de vacunación del adolescente y el vacunar a los miembros del equipo de salud ya que estos pueden ser fuente de contagio para los niños hospitalizados, esto es debido a que en diversos estudios se a determinado el origen o fuente de contagio de los neonatos y lactante menores identificando en un 48% de los casos la fuente de contagio, dentro de esta proporción el 55% del contagio resulta de la transmisión por parte de los padres, en particular la madre seguidos por los hermanos (particularmente adolescentes) en un 16%, demás familiares (tíos, primos y abuelos) un 26% y personas encargadas del cuidado el 2%(27).

De allí la relevancia de la presente investigación, que estableció como objetivo general: Analizar la presencia de anticuerpo anti *Bordetella pertussis* en embarazadas atendidas en la consulta preoperatoria anestésica en la Maternidad del Este. Periodo Septiembre – Noviembre 2012. Para lo cual se establecieron como objetivos específicos: Identificar la presencia de anticuerpos séricos en mujeres embarazadas que conformen la muestra estudiada. Relacionar el tiempo de inmunización contra *Bordetella pertussis* y los anticuerpos encontrados actualmente y analizar si las concentraciones del anticuerpo presente en las embarazadas estudiadas están sobre valor considerado como protector.

Esta investigación propone dejar un aporte documental, referencial y estadístico que podría servir como soporte para investigaciones futuras encaminadas a plantear la realización de trabajos a nivel nacional dirigidos a la vacunación de la mujer, así como el apoyo de la vacuna anti *Bordetella pertussis* acelular en el esquema de vacunación obligatorio durante el embarazo garantizando la protección inmunológica al recién nacido y lactante menor que se encuentra desprotegido a través de la estrategia capullo.

MATERIALES Y MÉTODOS

El tipo de investigación adoptado para el presente estudio es el Descriptivo. Este tipo de estudio se basa únicamente en la observación, descripción y análisis de los eventos de interés, especificando sus características clínicas y socio epidemiológicas, así como los factores de riesgo más relevantes (28). En concordancia con lo anteriormente expuesto el estudio lo que busca es la presencia de anticuerpos anti *Bordetella pertussis* en mujeres embarazadas durante el periodo preparto, su relación con el tiempo de inmunización y la concordancia existente con los valores identificados como protectores.

Igualmente la investigación adopta una modalidad correlacional, puesto que busca conocer la relación que exista entre dos o más variables (29). El diseño adoptado para el presente estudio es el no experimental, ya que se realiza sin manipular en forma deliberada de variables; la investigación también adoptó un diseño de campo debido a que la información requerida es recolectada directamente de la realidad, los datos son recogidos directamente por el propio investigador(30). Y según la temporalidad la investigación fue de tipo transversal, puesto que los eventos de interés se observarán en un periodo de tiempo definido donde se describe una situación existente en un momento determinado sin que implique seguimiento (31), en este sentido la determinación de la presencia de anticuerpos anti *Bordetella pertussis*, se realizó a través de una muestra tomada directamente de las embarazadas incluidas en el estudio, en un momento único en el tiempo.

La población estuvo representada por 61 mujeres embarazadas atendidas en la consulta preoperatoria en la Maternidad del Este durante el periodo Septiembre-Noviembre 2012. Por su parte, la muestra fue de tipo no probabilística, ya que la selección es subjetiva y dependerá de otras circunstancias diferentes al azar y de voluntarios, ya que los individuos que la conformaron decidieron hacerlo de forma libre y espontánea a través de un consentimiento informado(30-31).(Ver anexo A).

Para la determinación de la presencia de anticuerpos anti *Bordetella pertussis* se adquirió el día de la toma de muestra para los exámenes preoperatorio de la intervención quirúrgica posteriormente se realizó el análisis de las muestras a través del método ELISA (ensayo inmunoabsorbente unido a enzima), en la interpretación de los resultados: el cálculo semicuantitativo donde se tomara el paciente (media) valor por 10 entre el corte con expresión del resultado en unidades arbitrarias con resultados en rango de corte con una constante de 10 AU, Zona gris entre 1-0,9, Positivo >1, Negativo <0,9 (36).

Para el registro de la información recopilada se recurrió a una ficha de registro diseñada por la misma investigadora en función de las variables analizadas de manera que su llenado sea lo más sencillo posible. (Ver anexo B).

RESULTADO

De las 61 pacientes que conformaron la muestra en estudio se registró una edad promedio de $27,05 \pm 0,69$, con una variabilidad promedio de 5,35 años, con una edad mínima de 15 años, una máxima de 41 años con un coeficiente de variación de 20% (serie homogénea entre sus datos). Siendo el grupo de edad más frecuente el de 20 a 29 años (44,26%= 27 casos), seguidas de aquellas embarazadas con 30 a 39 años (26,22%= 16 casos).

Entre las mujeres con presencia de anticuerpo séricos se registró una edad promedio de $24,0 \pm 12,53$, mientras que aquellas que no presentaron anticuerpo registraron una edad promedio de $27,26 \pm 1,37$, no encontrándose diferencias entre ambos promedios ($t = 1,18$; $P \text{ Valor} = 0,2417 > 0,05$). De las embarazadas con presencia de anticuerpo para *Bordetella pertussis* fueron más frecuentes aquellas con 20 y 41 años (3 casos) no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia del anticuerpo y la edad materna ($P > 0,05$). (TABLA 1)

Del total de la muestra en estudio que se encuentra conformado por 61 pacientes se encontró que el 6,56% (4) de las embarazadas presenta anticuerpos para *Bordetella pertussis*, de estas 61 pacientes el 9,83 % que corresponde a (6) paciente registraron valores de anticuerpo en rango dudoso y el 83,66 (51) se reportó negativo para *Bordetella pertussis*. (TABLA 2)

Del grupo estudiado tanto para las pacientes con reporte de anticuerpos presente que en su totalidad se registraron (4) con el 6,56%, como las registradas como negativo (57) con el 93,49%, se tiene que todas poseían un tiempo de inmunización superior a los 10 años. (100%= 61 casos). (TABLA 3)

En todas las embarazadas con presencia de anticuerpo para *Bordetella pertussis* las concentraciones eran no protectoras (6,56%= 4 casos). (TABLA 4)

DISCUSION

La tosferina, sigue siendo un problema de salud pública importante en países en vías de desarrollo y aún en países desarrollados en donde se cuenta con una buena cobertura de vacunación. La introducción generalizada de la vacuna frente a la tosferina redujo notablemente la incidencia de esta enfermedad en el tercio final del pasado siglo. Sin embargo, en los últimos años y en países con una elevada cobertura de vacunación se ha registrado una alarmante reemergencia de este proceso. Aunque la eficacia de la vacuna clásica de células completas se sitúa entre el 84-100%, la duración de la protección es transitoria (32).

De acuerdo a los resultados arrojados por esta investigación, en la población analizada, se observó que de las 61 mujeres embarazadas del estudio, 57 se encontraban negativo y 4 positivo, no teniendo las variables edad alguna relación significativa en el grupo estudiado con respecto a la presencia de anticuerpo, al comparar los resultados con el trabajo presentado por Van der Wielen M, y colaboradores quienes por medio de un estudio analizaron la seroprevalencia de la vacuna contra tosferina en relación con la edad (de 1 a 54 años), determinando la concentraciones de anticuerpos, siendo la tasa más elevada de seropositividad anti-pertussis en los menores de 15 años (81%) y la cifra disminuía con la edad (48,8% en el grupo de 45 a 54 años), (19) señalando que en dicho estudio se contó con población infantil, a diferencia del presente trabajo donde la población está conformada por 5 adolescentes y 56 adultos, aun así, no se halló mayor registro de anticuerpo en las adolescente comparándose con la población adulta, al contrario de lo encontrado en el trabajo de Arteagoitia J.M, y colaboradores donde estudiaron la prevalencia de una población con edades similares al presente estudio donde se destacó que la mayor prevalencia de anticuerpo se encontraban en la población adolescente(20) igualmente al compararlo con el estudio de Astasio Arbiza y colaboradores donde determinaron la prevalencia de anticuerpos frente a *Bordetella pertussis* en una población de adultos jóvenes conformado por 120 sujetos de 19 años con historia previa de vacunación frente a DTP en la infancia, se determinó que el 58% de la muestra fueron seropositivos frente a *Bordetella pertussis*, a lo contrario del presente estudio donde el 100% reporta la ausencia

de anticuerpo anti *Bordetella pertussis* contando de igual forma con un periodo de más de 10 años de haber recibido la última dosis de la vacuna anti *Bordetella pertussis* celular en la infancia (18).

De igual forma se compara con dos trabajos más, donde se miden anticuerpos a mujeres embarazadas donde en dichos estudios sin haber recibido vacunación previa, sola la recibida durante la infancia se detectó niveles protectores, siendo esto en bajo porcentaje comparando con el presente estudio donde no se detectado niveles protectores (22).

En el presente trabajo se determinó la presencia de anticuerpo IgG contra *Bordetella pertussis* a través del método serológico enzimoimmunoanálisis (ELISA) constituyendo las técnicas más aceptadas entre los distintos métodos serológicos aplicados a la detección de anticuerpos frente a *Bordetella pertussis* (entre los que se incluyen aglutinación, microaglutinación, inmunofluorescencia indirecta e inmunoblot) (33-34).

La interpretación de los resultados obtenidos mediante estos procedimientos debe ser cautelosa, un inconveniente no resuelto por el momento de todos los métodos serológicos aplicados al diagnóstico de tos ferina radica en la dificultad para comparar los resultados aportados por diferentes ensayos (aún en caso de utilizar el mismo antígeno). Además, no se dispone de un estándar de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para cuantificar el título de anticuerpos (24).

En ciertos casos se ha utilizado el suero de referencia del Laboratorio de Pertussis del Centro de Evaluación e Investigación Biológica de la Food and Drug Administration (FDA). Tampoco se ha definido un marcador serológico que distinga absolutamente entre la respuesta a la vacunación de la respuesta a la infección y, a diferencia de lo que sucede en otras enfermedades vacunables como tétanos o difteria, en las que existe un consenso sobre cuál es el título de anticuerpos que confiere protección, en el caso de tos ferina no se conoce el nivel de anticuerpos circulantes relacionado claramente con el estado de inmunidad (34).

Toda la población estudiada presentaba más de 10 años de haber recibido la última dosis de la vacuna anti *Bordetella pertussis* como parte de su esquema de vacunación en la infancia, sin ninguna otra dosis extra en años posteriores, por lo que en el momento de su determinación esta fue negativa a pesar de haberse reportado 4 caso como positivo al compararlos con los valores de referencia del laboratorio donde se analizó la muestra, esto se debe a que cuando se administra la vacuna clásica de células completas la actividad se dirige principalmente hacia las fimbrias y proteínas de membrana externa . Aunque tanto en estudios de inmunogenicidad posvacunal como de brotes se ha demostrado que existe una correlación significativa entre la presencia de IgG frente a pertactina, fimbrias tipo 2 y 3, TP y HAF y protección, la existencia de anticuerpos séricos previos a la exposición no protege absolutamente de la enfermedad (33). La alternativa del estudio cuantitativo puede aportar una sensibilidad del 76% manteniendo una especificidad del 99% (respecto a la población general) e incrementando más de 4 veces el número de pacientes en los que se llega a obtener una confirmación del diagnóstico serológico, y de los 4 casos donde se observa valores positivos con respecto al valor de referencia del laboratorio el no cumplir con lo ante señalado se interpreta como no protectores (34).

CONCLUSIÓN

La *Bordetella pertussis* es de distribución universal y el ser humano es el único reservorio, produce una enfermedad altamente contagiosa, con una tasa de ataque secundaria que puede alcanzar el 100% en convivientes susceptibles.

El uso de vacuna antipertussis ha descendido significativamente la tasa de incidencia global de la enfermedad y las grandes epidemias han sido superadas. Esta ha sido parte de la inmunización rutinaria pediátrica por más de 50 años, lo que da por resultado una disminución importante de la incidencia de la enfermedad. Ni la vacunación ni la infección natural inducen inmunidad a largo plazo, por lo que las reinfecciones son frecuentes. En la actualidad, en poblaciones con alta cobertura de vacunación, los adolescentes y adultos son a menudo fuente de infección para lactantes y niños no inmunizados o parcialmente inmunizados, quienes a su vez presentan el mayor riesgo de complicaciones y de mortalidad

De esta investigación se puede concluir que indiferentemente de la edad de la población en estudio, tanto en adolescente como adultos los niveles de anticuerpo anti *Bordetella pertussis* no se encontraron presente.

Todas las paciente reportaron más de 10 años de haber recibido la última dosis contra *Bordetella pertussis*, mostrando que la seroprevalencia en esta población tiene una mayor susceptibilidad para la infección por lo que es menor la protección conforme aumenta la edad.

Los cambios en la epidemiología de la tosferina nos obligan a replantearnos los esquemas actuales de vacunación contra esta enfermedad. La vacunación contra tosferina necesita de nuevos enfoques que ayuden a enfrentar la reemergencia de la enfermedad a escala universal. La solución del problema parece ser la búsqueda de nuevas vacunas más eficaces

y la extensión de los esquemas de vacunación a la población de adolescentes y adultos que rodean a los infantes, así como a las mujeres en estado de gestación y recién nacidos. Pese a coberturas aceptables de vacunación contra tosferina en el grupo pediátrico, existen diferentes estudios realizados acerca de la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de las vacunas contra tosferina en los adolescentes y adultos. La aplicación de las mismas forma parte de las primeras y luego últimas recomendaciones emitidas por el grupo de expertos mundiales de la Iniciativa Global de Pertussis. Así mismo, las guías de vacunación para grupos de riesgo como los adolescentes, adultos, y mujeres embarazadas y en posparto inmediato(27).

Es por tal razón que numerosas organizaciones mundiales han implementado la incorporación de la vacuna contra *Bordetella pertussis* acelular aceptada e incorporada desde el 2006 en los esquemas nacionales de vacunación de la mayoría de los países, incluyendo a Venezuela donde forma parte de la vacunación del adolescente de la Sociedad Venezolana de Pediatría y Puericultura(36-37).

Por otra parte en el 2012 la Sociedad Venezolana de Obstetricia y Ginecología publicó el primer consenso venezolano de vacunación en la mujer donde recomienda el uso de la vacuna Difteria, Tétano Pertussis acelular en mujeres embarazadas después de las 20 semanas de gestación, medida observada en países desarrollados donde se implementa la estrategia capullo como herramienta de lucha contra dicha enfermedad en población de alto riesgo como son los recién nacidos y lactante menores, al vacunar a la madre durante la gestación, o en el postparto, así como a los miembros de la familia, adultos y adolescente que rodea al infante y al personal de salud que se encuentra en contacto con este. Si bien es cierto ningún país ha logrado aún incorporar la vacunación para adolescentes y adultos a toda su población, teóricamente esta parece ser la mejor alternativa para disminuir la probabilidad de infección y controlar a dicha enfermedad que a causada un gran número de muertes a nivel mundial(38).

RECOMENDECIONES

- Concientización al personal médico para promover la vacunación a la mujer en edad fértil y embarazada durante su consulta de planificación familiar así como su consulta prenatal de las ventajas de recibir la inmunización contra *Bordetella pertussis* como arma preventiva de dicha enfermedad en el recién nacido y lactante menor que no cumple con el esquema de inmunización completa contra dicho agente, al proporcionar no solo los anticuerpos por vía placentaria al recibir la vacuna ante o durante el embarazo, sino también posterior al embarazo a través de la lactancia materna.
- Reforzar el cumplimiento del esquema de vacunación en el adolescente según recomendaciones de la Sociedad Venezolana de Pediatría y Puericultura debido al alto índice de embarazos adolescentes que contamos en el país, proporcionado de esta forma protección al recién nacido hijo de madre adolescente. Siendo esta recomendaciones el esquema ideal de tres dosis más dos refuerzos con la vacuna DTPa (Pertusis acelular), esta debe usarse como dosis única de refuerzo o como una de las dosis dentro de la serie en las situaciones de adolescentes con esquema incompleto dentro de las dosis faltante debe administrarse una de dTpa, las otras con dT, adolescente con esquema completo durante la infancia administrar dTpa como refuerzo. No inmunizados deben recibir la serie de tres dosis, una de ellas debería ser con dTpa y dos dosis de dT, en adolescentes, sin esquema previo o incompleto, se administrarán tres dosis, una de ellas debe ser dTpa(36).
- En mujeres embarazada que nunca han recibido dTap se debe administrar la vacuna a partir de las 20 semanas de gestación, de no haber recibido se debe colocar inmediatamente en el puerperio de ser posible antes de ser dada de alta y administrar posteriormente las dosis necesaria de toxoide tetánico y difteria con el objeto de cumplir con las pautas para la eliminación del tétano neonatal(36-37)

- Promover las recomendaciones y lineamientos internacionales sobre vacunación del adolescente y adulto, que sugiere en el adolescente aplicar una dosis de dTap para adolescentes que recibieron la vacuna dTap o DTP en la niñez y no han recibido aún una dosis de refuerzo de Td. La edad preferida es 11-12 años. Se recomienda a los adolescentes que ya hayan recibido una dosis de refuerzo de Td que también reciban una dosis de dTap, para la protección contra la tos ferina. Se recomienda esperar, como mínimo, 5 años entre la Td y la Tdap. Los adolescentes que no recibieron todas las dosis programadas de dTap o DTP en la niñez deben completar la serie usando una combinación de Td y dTap. En Adultos de 19 años o más deben recibir una dosis de refuerzo de Td cada 10 años. Los adultos de menos de 65 años que nunca hayan recibido dTap deben reemplazarla por la siguiente dosis de refuerzo. Los adultos de menos de 65 años que piensan estar en contacto cercano con niños de menos de 12 meses (incluidas mujeres que pueden quedar embarazadas) deben recibir una dosis de dTap. Se recomienda esperar, como mínimo, 2 años desde la última dosis de Td. Los trabajadores de atención médica de menos de 65 años que tienen contacto directo con los pacientes en hospitales o clínicas deben recibir una dosis de dTap. Se recomienda un intervalo de 2 años desde la última dosis de Td (36-37)

TABLA N° 1
PRESENCIA DE ANTICUERPOS SÉRICOS EN MUJERES EMBARAZADAS
SEGÚN EDAD MATERNA

ANTICUERPO	DETECTADO		NO DETECTADO		TOTAL	
	f	%	f	%	f	%
EDAD MATERNA						
15 – 19	1	1,64	4	6,56	5	8,20
20 – 24	1	1,64	10	16,40	11	18,03
25 – 29	1	1,64	26	42,62	27	44,26
30 – 39	1	1,64	15	26,23	16	26,22
>40	0	0	2	3,28	2	3,28
TOTAL	4	6,56	56	95,09	61	100

Fuente: datos propios de la Investigación (Ciprés; 2012)

TABLA N° 2
CONCENTRACIONES DEL ANTICUERPO ANTI BORDETELLA PERTUSSIS
PRESENTE EN LAS EMBARAZADAS ESTUDIADAS.

ANTICUERPO	DETECTADO		INTERMEDIO		NO DETECTADO		TOTAL	
	f	%	f	%	f	%	f	%
CONCENTRACIONES	4	6,56	6	9,83	51	93,44	61	100
TOTAL	4	6,56	6	9,83	51	93,44	61	100

Fuente: datos propios de la Investigación (Ciprés; 2012)

TABLA N° 3
TIEMPO DE INMUNIZACIÓN CONTRA BORDETELLA PERTUSSIS Y LOS
ANTICUERPOS ENCONTRADOS ACTUALMENTE.

ANTICUERPO	DETECTADO		NO DETECTADO		TOTAL	
	f	%	f	%	f	%
TIEMPO DE INMUNIZACIÓN						
Mayor de 10 años	4	6,56	57	93,44	61	100
Menor de 10 años	0	0	0	0	0	0
TOTAL	4	6,56	57	93,44	61	100

Fuente: datos propios de la Investigación (Ciprés; 2012)

TABLA N° 4
CONCENTRACIONES PROTECTORA DEL ANTICUERPO PRESENTE EN LAS
EMBARAZADAS ESTUDIADAS.

ANTICUERPO	DETECTADO		TOTAL	
	f	%	f	%
CONCENTRACIONES				
Protectoras	0	0	0	0
No Protectora	4	6,56	4	100
TOTAL	4	6,56	4	100

Fuente: datos propios de la Investigación (Ciprés; 2012)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Judelsohn RG, Koslap G, Petraco MB. Public health perspectives on the rising incidence of pertussis. *Public Health Nurs.* 2008; 24:421-8.
2. Baptista PN, Magalhães VS, Rodrigues LC. Children with pertussis inform the investigation of pertussis cases. *Pediatr.* 2008;7:21.
3. Atkinson W, Wolfe C, Hamborsky J, McIntyre L, eds. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 11th ed. Washington: Public Health Foundation, 2009.
4. Lavine J, Broutin H, Harvill ET, Bjørnstad ON. Imperfect vaccine-induced immunity and whooping cough transmission to infants. *Vaccine* 2010;29:11-16.
5. Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE; EUVAC-NET Group. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;24:761-5
6. Edwards KM, DeCaer MD. Pertussis vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, editors. *Vaccines*. Philadelphia: WB Saunders; 2008. p. 467-518.
7. Ulloa-Gutierrez R, Hernández de Mezerville M, Avila-Agüero ML. Bordetella pertussis en Latinoamérica: ¿estamos reconociendo el problema? *An Pediatr (Barc)* 2011; 69:197- 199.
8. Caro V, Bouchez V, Guiso N, Gatti B, Agosti MR, González Ayala SE. Pertussis in Peru and Ecuador. *Vaccine.* 2012;25:4335-9.
9. Donoso FA, Wegner AA, León BJ, Ramírez AM, Carrasco OJA. Coqueluche en niños menores de seis meses de vida. *Rev Chil Pediatr.* 2001;72:334-9.
10. Birmingham M, Gasse F, Kurian M, Shaw C, Garnier S. Pertussis in developing countries: *Vaccine* 2010; 21:3442-45.

11. Baptista PN, Magalhães V, Rodrigues LC, Rocha MA, Pimentel AM. Source of infection in household transmission of culture-confirmed pertussis in Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;24:1027-8.
12. Ávila-Aguero ML, Soto-Martínez ME, Hernández V, Ulloa-Gutiérrez R, Herrera ML, Herrera JF, et al. Change of the epidemiology and clinical manifestations of *Bordetella* sp. infection in Costa Rica. En: 39th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). San Francisco, CA. October 25-28, 2012. Abstract 283.
13. Sapián-López LA, Valdespino JL, Salvatierra B, Tapia-Conyer R, Gutiérrez G, Macedo J, et al. Seroepidemiología de la tos ferina en México. *Salud Publica Mex*. 2009;34:177-85.
14. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Venezuela . Dpto Epidemiología. Informe de Coqueluche. Semana 46 de 2011.
15. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Venezuela . Dpto Epidemiología. Informe de Coqueluche. Semana 46 de 2012.
16. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Venezuela . Dpto Epidemiología. Informe de Coqueluche. Semana 9 de 2013.
17. Gall S. "Vaccines for pertussis and influenza: Recommendations for use in pregnancy". *Clinic Obstetric and Gynec* 2008; 51(3): 486-497.
18. [Astasio Arbiza, P](#); [Gil Miguel, A](#); [Ortega Molina, P](#); [Martínez Hernández, D](#); [Domínguez Rojas, V](#); [González López, A](#). Seroprevalencia de anticuerpos frente a tétano, difteria y *Bordetella pertussis* en una población de adultos jóvenes. Publicado en *Vacunas*. 2010;1:7-9. - vol.1 núm 1.
19. Van salvaje J, Decker MD, Edwards KM, Venta de SH, Karzon DT. La historia natural de los anticuerpos contra la tos ferina en el lactante y el efecto sobre la vacuna . *J Infect Dis* 2007; 161:487 - 92.

20. Arteagoitia J.M, García Miguel A. I encuesta de seroprevalencia de la comunidad autónoma del país vasco. Administracion de la Comunidad Autonoma del Pais Vasco. Departamento de Sanidad y Consumo. 2011;16:44:63.
21. Plans P, Jansa J, Doshi N, Harrison T, Plasencia. Leuridan E, gallinas N, N Peeters, de Witte L, Van der Meeren O, Van Damme P. Efecto de una dosis de refuerzo contra la tos ferina antes del embarazo en la madre los títulos de anticuerpos en los niños pequeños. *PediatrInfectDis J*.2010; 30:608 – 10.
22. Heininger, Ulrich MD; Riffelmann, Marion MD; Leineweber, Birgit MD; Wirsing von Koenig, Carl Heinz MD. Maternally derived antibodies against Bordetella pertussis antigens pertussis toxin and filamentous hemagglutinin in preterm and full term newborns.*Pediatr Infect Dis J* 2011; 28(5): 443-445
23. Halperin BA, Morris A, Mackinnon-Cameron D, et al. Cinética de la respuesta de anticuerpos a la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular en mujeres en edad fértil y las mujeres después del parto. *Clin Infect Dis* 2011; 53:885.
24. Nicolle C, Connor A. Résultats de la vaccino prophylaxie de la coqueluche. *AcadSci Paris* 2002; 156: 1849.
25. Gans H, DeHovitz R, Forghani B, Beeler J, Maldonado Y, Arvin AM. Measles and mumps vaccination as a model to investigate the developing immune system. *Vaccine* 2006;21:3398-405
26. Power ML, Leddy MA, Anderson BL, Gall SA, Gonik B, Schulkin “Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis McIntyre P, Wood N. “Pertussis in early infancy: Disease burden and preventive strategies”. *CurrOpinInfect Dis* 2009; 22: 215-223.
27. Coudeville L, van Rie A, Andre P. Adult pertussis vaccination strategies and their impact on pertussis in the United States: evaluation of routine and targeted (cocoon) strategies. *Epidemiol. Infect.* (2008), 136, 604–620.

28. Hernández, Fernández y Baptista. Metodología de la Investigación. Cuarta edición. Mac Graw Hill editores. México D.F. México. 2006:103,104, 205.
29. Londoño J. Metodología de la Investigación epidemiológica. 3ª edición. Editorial Manual moderno S. A. Bogotá. Colombia. 2004:7.
30. Arias F. El Proyecto de Investigación. (3a. ed.). Editorial Episteme. Caracas. Venezuela. 2004: 48, 54.
31. López Puertas E, Urbina J, Blanck, E, Granadillo D, Blanchard M, García J, Vargas P, Chiquito A. Bioestadística – Herramienta de la investigación. CDCH – UC. Valencia. Venezuela. 1998; 1: p 13, 45,46.
32. Quinn HE, McIntyre B, Backhouse L, Gidding F, Brotherton J, Gilbert L. The utility of seroepidemiology for tracking trends in pertussis infection. *Epidemiol. Infect* 2010;138:426–433.
33. Halperin SA, Bortolusi R, Wort AJ. Evaluation immunofluorescence and serology for diagnosis of pertussis. *J Clin Microbiol* 2009;27:752-7.
34. Nooitgedagt JE, de Greeff SC, Elvers BH, de Melker HE, et al. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* infection during pregnancy measured by IgG antibodies against pertussis toxin. *Clin Infect Dis* 2009;49:1086-1089.
35. 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60:1424–26.
36. Castillo de Febres Olga; Carrizo Ch., Juan T; Izaguirre, Jacqueline; Betancourt, Adelfa; Narváez, Rafael; Martín, Amando. Esquema de inmunizaciones para niños, niñas y adolescentes en Venezuela. Recomendaciones para 2012-2013 Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. *Arch Venez Puer Ped* v.75 n.1.

37. Larry K. Pickering, George Meter and Carol J. Baker. Red Book .28th Edition. American Academy of Pediatrics. 2011. 498-52.
38. Toro M. Judith, Fernández B. Marisol. Consenso Venezolano de Vacunación en la mujer 2012. Sociedad Venezolana de Obstetricia y Ginecología. Editorial ATEPROCA. 2012. 16-66

ANEXO A

FICHA DE REGISTRO

Nombre y Apellido: _____		
Edad: _____ _____ Semana de Gestación: _____		
Tiempo de Inmunización	<input type="radio"/>	Mayor a 10 años
	<input type="radio"/>	Menor a 10 años
Anticuerpo séricos para <i>Bordetella pertussis</i>	Presentes	<input type="radio"/>
	Ausente	<input type="radio"/>
Concentraciones de Anticuerpo	Protectora	<input type="radio"/>
	No protectora	<input type="radio"/>



ANEXO B
UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
Y PUERICULTURA.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ mayor de edad, identificado con CI. N° _____ autorizo a la **Dra. SANDRA CIPRES C.I. 14.849.993** médico cirujano en ejercicio, aspirante al Título de Especialista del Postgrado de Pediatría y Puericultura adscrito al Departamento Clínico Integral del Sur de la Universidad de Carabobo, la realización de tomas de muestras para el estudio: **DETERMINACION DE NIVELES SERICOS DE ANTICUERPO ANTI BORDETELLA PERTUSSIS EN MUJERES EMBARAZADAS**, teniendo en cuenta que he sido informada claramente sobre el trabajo, fines y contenido, comprendo y acepto el procedimiento y toma de las muestras. .Al firmar este documento reconozco que los he leído o que me ha sido leído y explicado y que comprendo perfectamente su contenido doy mi consentimiento para la realización del procedimiento y firmo a continuación:

FIRMA DEL RESPONSABLE DEL PACIENTE:

C.I. _____

FIRMA DEL TESTIGO: _____

CI _____

HORA:

FIRMA DEL MÉDICO: _____

C.I. _____

FECHA _____

