

Vacunación con pertussis en el embarazo: una estrategia segura y efectiva para proteger al lactante menor

Pertussis vaccination in pregnancy: Security and effectiveness in the protection of the infant

Rodolfo Villena^{a,b}, Pamela Vidal^c, Felipe Carrillo^c, Mónica Salinas^d

^aProfesor Asistente, Campus Sur, Facultad de Medicina Universidad de Chile

^bUnidad de Infectología, Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés

^cInterno Medicina, Campus Sur Facultad de Medicina Universidad de Chile

^dUnidad de Paciente Crítico, Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés

Recibido el 6 de febrero de 2017; aceptado el 15 de mayo de 2017

Resumen

El coqueluche es una enfermedad inmunoprevenible que puede amenazar la vida. A pesar de la vacunación en lactantes desde los 2 meses de edad, se siguen presentando casos y brotes a nivel nacional y mundial, con un alto riesgo de morbimortalidad en los menores de 6 meses. Se ha planteado que la vacunación antenatal con componente pertussis acelular (Tdpa) sería útil, segura y efectiva, dado que transfiere una alta tasa de anticuerpos al niño, disminuyendo en 85% la incidencia de coqueluche en este grupo. No se ha encontrado mayor incidencia de efectos adversos en embarazadas con esta vacuna. Esta estrategia ha sido implementada en varios países desarrollados y de Latinoamérica. El objetivo del presente manuscrito es revisar y discutir los beneficios de la vacunación antenatal con Tdpa. Se concluye que se debiera promover la inmunización materna con vacuna Tdpa para prevenir la infección y mortalidad asociada en el menor de 6 meses de vida por *Bordetella pertussis*.

Palabras clave:

coqueluche;
Bordetella pertussis;
embarazo,
vacuna difteria,
tétanos,
pertussis acelular

Abstract

Whooping cough is an immune preventable disease that can be life threatening. Despite infant immunization starting at 2 month of age, there are many cases and outbreaks in our country and also around the world, with a high risk of mortality specially in infants under 6 month of age. It has been proposed that antenatal vaccination with acellular pertussis component (Tdap) would be useful, safe and effective since it transfers a high antibody rate to the child, reducing the incidence of pertussis in this group by 85%. No higher incidence of adverse effects has been found in pregnant women with this vaccine. This strategy has been implemented in several developed and Latin American countries. The purpose of this manuscript is to review and discuss the benefits of antenatal vaccination with Tdap. It was concluded that maternal immunization with Tdap vaccine should be promoted to prevent infection and associated mortality in the less than 6 months of age by *Bordetella pertussis*.

Keywords:

Whooping cough,
Bordetella pertussis,
diphtheria-tetanus-
pertussis vaccine

Introducción

El coqueluche es una enfermedad infectocontagiosa inmunoprevenible y potencialmente mortal, causada por *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*). Afecta exclusivamente al ser humano y posee distribución universal. Su presentación clínica de tos en accesos y/o apneas se manifiesta con mayor gravedad y letalidad en los menores de 6 meses^{1,2}. Su manifestación grave se caracteriza por leucocitosis extrema ($> 100.000/\text{mm}^3$), hipertensión pulmonar, falla respiratoria e hipoxemia refractaria que suelen llevar al colapso cardiovascular³.

La vacuna anti pertussis es utilizada en nuestro país desde 1952, siendo incorporada posteriormente en el programa nacional de inmunizaciones (PNI) como parte de la vacuna triple bacteriana, asociada a toxoide diftérico y tetánico, mostrando una disminución sostenida en la incidencia de la enfermedad en el tiempo, con brotes epidémicos estacionales cada 3-4 años². Desde el año 2002 la tasa de incidencia se ha estabilizado en aproximadamente 7 casos por cada 100 mil habitantes, excepto por el período 2011 al 2013, donde llegó hasta 33,1/100.000, siendo los menores de 1 año los principales afectados, quienes alcanzaron el año 2015 una tasa de 137,7/100.000 habitantes. De este grupo, el 82% corresponde a menores de 6 meses, registrando una tasa de 233,3/100.000, mientras que el de 6 a 11 meses presentó un riesgo casi seis veces menor que el

primer grupo, con una tasa de 42,6/100.000^{2,4}. La tasa de letalidad ha permanecido estacionaria en alrededor de 0,4 por 100.000 habitantes, correspondiendo a la quinta causa de muerte inmunoprevenible^{1,3}. No se dispone de tasas de letalidad específicas para menores de 6 meses, sin embargo, cada año fallecen niños de este grupo etario³⁻⁶ (figura 1 y tabla 1).

La evidencia obtenida en estudios epidemiológicos para establecer la fuente de infección de coqueluche en menores de 1 año, ha determinado que habitualmente el contagio se produce a partir de un familiar adulto⁷⁻⁹. Durante los últimos 20 años se ha reportado un aumento en la edad de los casos susceptibles, incluyendo a adolescentes y adultos jóvenes^{2,10}. Por este motivo se han desarrollado múltiples estrategias para intentar

Tabla 1. Tasas nacionales de incidencia y letalidad y número de fallecidos menores de 6 meses de edad. Chile, período 2011-2015^{4,5}

Año	2011	2012	2013	2014	2015
Tasa de incidencia por cien mil habitantes	15	33,1	11,2	6,3	4,1
Tasa de letalidad por cien mil habitantes	0,09	0,07	0,02	0,04	0,04
Fallecidos menores de 6 meses de edad	16	13	3	7	8

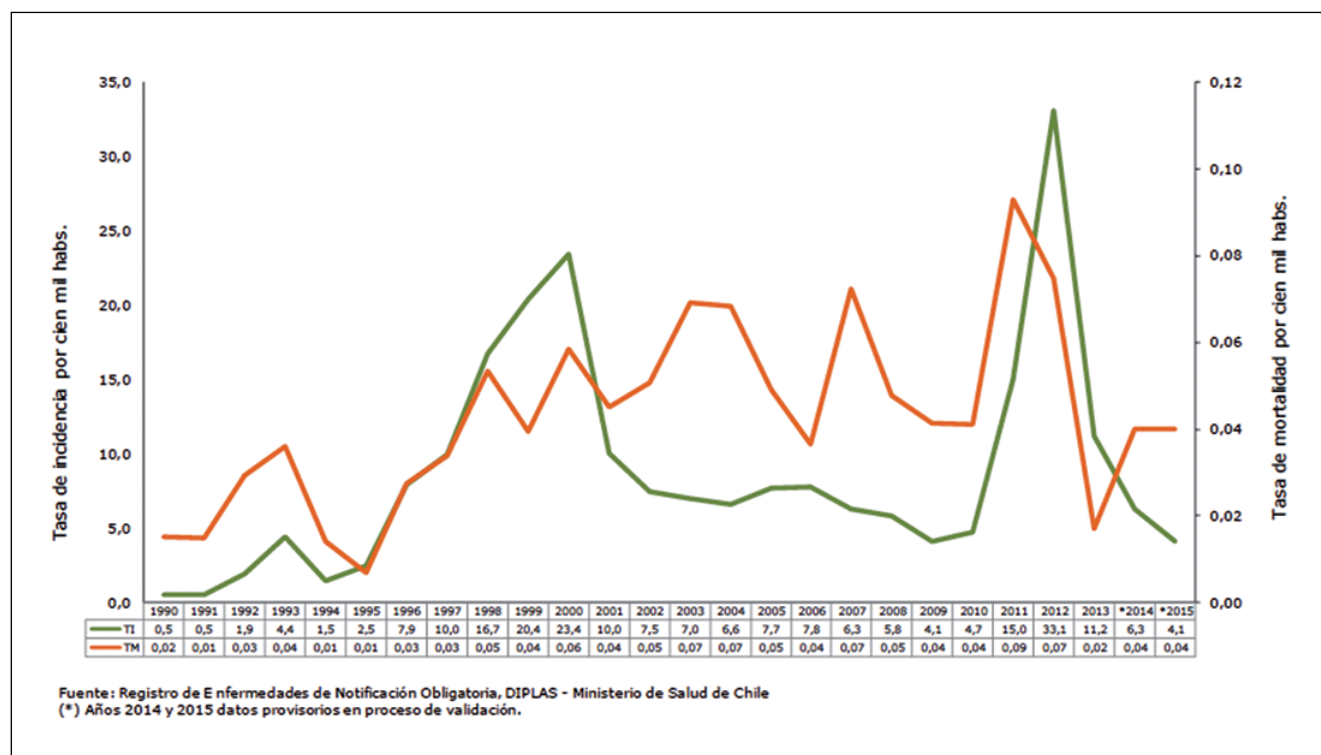


Figura 1. Incidencia y mortalidad por coqueluche. Chile período 1990-2015⁴.

controlar este problema¹¹, reforzándose la cobertura del esquema primario a los 2, 4 y 6 meses más los refuerzos a los 18 meses, 1° y 8° básico.

Entre ellas cabe mencionar la llamada estrategia de capullo, implementada durante el 2012 y 2013 en regiones con letalidad en lactantes, como ocurría en Bío-Bío, O'Higgins, Valparaíso y Región Metropolitana, decidiéndose vacunar a púerperas, padres, hermanos y familiares de 12 años y más, incluyendo cuidadoras, que convivían todo el día con el recién nacido, además de vacunación del personal de salud que atendía niños. La cobertura alcanzada fue de 91% en las púerperas y de 60% en otros contactos, sin embargo, dada la estructura familiar ampliada en nuestro país no es posible sostener esta estrategia en el tiempo, su costo es elevado y sus coberturas óptimas son muy difíciles de alcanzar, dejando períodos de susceptibilidad del lactante a la infección por *B. pertussis*^{5,12}.

Se ha planteado la vacunación en el embarazo como una de las estrategias más novedosas y efectivas para disminuir la morbimortalidad en los menores de 6 meses^{1,13-15}, con el objetivo de potenciar el traspaso de anticuerpos placentarios al feto y protegerlo durante el período de mayor riesgo para el desarrollo de coqueluche grave, mientras completa su esquema primario de inmunización con 3 dosis^{1,5,16}.

El objetivo del presente manuscrito es revisar y discutir los beneficios de la vacunación antenatal con Tdpa.

Fundamentos inmunológicos de la vacuna Tdpa

Al nacer, el neonato cuenta con un sistema inmune inmaduro que no ha estado expuesto a antígenos para desarrollar por sí mismo inmunidad adaptativa, contando exclusivamente con los anticuerpos clase IgG traspasados por vía placentaria desde la madre durante el embarazo, especialmente durante el tercer trimestre¹⁷. La inmadurez del sistema inmune lo incapacita para establecer una respuesta protectora adecuada frente a patógenos u otros agentes¹⁸, convirtiéndose por tanto el traspaso de anticuerpos transplacentario en el principal mecanismo defensor durante los primeros 2 meses de vida.

Distintos estudios han demostrado que la inmunización durante el embarazo con vacuna con componente acelular de pertussis (Tdpa) induce una elevación en los títulos de anticuerpos clase IgG en la mujer gestante, y consecuentemente un alza en los títulos de anticuerpos en el plasma del recién nacido^{1,19-21}. Este fenómeno no se observa cuando la inmunización materna se realiza previo al embarazo²². El concepto teórico detrás de esto es que al vacunar a la madre embarazada

durante el 2^{do} o 3^{er} trimestre induciría altos títulos de anticuerpos que le permitiría traspasarlos de manera efectiva y en cantidades suficientes para proteger a su hijo mientras el adquiere inmunidad por el esquema primario de vacunación^{23,24}.

Seguridad y efectividad de la Vacuna Tdpa antenatal

Diversas investigaciones han entregado información respecto de la seguridad y efectividad de la inmunización antenatal con Tdpa. En la medida que la vacunación de las embarazadas alcance una alta cobertura, las muertes por coqueluche en niños menores de 6 meses deberían disminuir y desaparecer en hijos nacidos de madres vacunadas durante la gestación^{5,15,18,25,26}.

Dabrera y cols., demostraron en un estudio retrospectivo, que los casos de coqueluche se presentaron en un menor porcentaje en el grupo de madres inmunizadas con la vacuna Tdpa versus el grupo control²⁷. Winter et al., evaluaron una cohorte de mujeres entre 14 a 44 años en California que habían sido madres en los últimos 12 meses y que recibieron vacuna Tdpa en el período periparto, demostrando que los hijos nacidos de mujeres vacunadas entre las 27-35 semanas de gestación desarrollaron un 85% menos de infecciones por *B. pertussis* respecto a los controles¹⁸. El mismo grupo a través de un análisis retrospectivo demostró que hijos de madre vacunadas durante el embarazo con Tdpa y que se contagiaron con coqueluche tuvieron manifestaciones menos severas, resultando en una menor tasa de hospitalización y/o requerimiento de ingreso a unidad de paciente crítico comparado con aquellos nacidos de madres no vacunadas, estableciendo una efectividad no ajustada de vacunación del 72% (Intervalo de confianza (IC) 95%: 49%-85%) y del 58% (IC 95%: 15%-80%) para efectividad ajustada en relación a prevención de hospitalización²⁶, describiéndose que ningún paciente nacido en la cohorte de madres vacunadas requirió conexión a ventilación mecánica.

Respecto a la seguridad de la vacuna, el año 2014 se publicó un estudio retrospectivo de cohorte cuyo objetivo fue medir si la vacunación con Tdpa provocaba aumento del riesgo obstétrico, se analizó a 123.494 mujeres embarazadas. Se concluyó que la vacunación con Tdpa en mujeres embarazadas no aumentaba significativamente el riesgo de desarrollo de síndrome hipertensivo del embarazo, corioamnionitis, parto prematuro (< 37 semanas de gestación) o pequeño para la edad gestacional (< p10)²⁸. El mismo año se publicó un estudio randomizado, doble ciego, controlado donde se vacunó a mujeres entre 30-32 semanas de gestación. El objetivo primario medido fue la ocurrencia de efectos adversos en madre e hijo, desarrollo de coqueluche

Tabla 2. Estudios sobre seguridad en la administración de vacuna Tdpa en el embarazo

Autor, país, revista y año de publicación	Objetivos	Diseño, tamaño muestral	Conclusiones
Kharbanda E y cols. EEUU JAMA, 2014 ²⁸	Riesgo de parto prematuro, recién nacido pequeño para la edad gestacional, corioamnionitis y síndrome hipertensivo del embarazo	Estudio de cohorte retrospectiva, observacional n = 123.494	No hubo aumento del riesgo en relación a los objetivos primarios, medidos en las embarazadas vacunadas con Tdpa
Muñoz F y cols. EEUU JAMA, 2014 ²¹	Ocurrencia de eventos adversos en mujeres e hijos. Desarrollo de coqueluche y crecimiento ponderal a los 13 meses de edad	Estudio fase 1-2, randomizado, doble ciego, controlado, con placebo n = 48 embarazadas sanas y sus recién nacidos; y 32 mujeres sanas no embarazadas	No hubo aumento de eventos adversos por vacuna Tdpa en las mujeres embarazadas ni en sus hijos. No se reportaron casos de coqueluche. No hubo diferencias en el crecimiento ponderal
Sukumaran L y cols. EEUU JAMA, 2015 ³⁰	Ocurrencia de eventos adversos agudos y eventos adversos obstétricos (parto prematuro, recién nacido pequeño para la edad gestacional y bajo peso de nacimiento para la edad gestacional) en mujeres vacunadas con Tdpa durante el embarazo y que previamente habían recibido vacuna antitetánica	Estudio retrospectivo n = 29.155 embarazadas	No hubo mayor incidencia de eventos adversos agudos ni eventos obstétricos en mujeres que previamente habían recibido vacuna antitetánica
Sukumaran L y cols. EEUU Obstet Gynecol. 2015 ²⁹	Ocurrencia de eventos adversos agudos en coadministración de vacuna Tdpa e influenza Ocurrencia de parto prematuro, recién nacido pequeño para la edad gestacional y bajo peso de nacimiento para la edad gestacional	Estudio de cohorte, retrospectivo n = 36.844 embarazadas	No hubo aumento en la incidencia de eventos adversos al coadministrar vacunas Tdpa e influenza comparado con su vacunación secuencial. La coadministración de estas vacunas no aumenta el riesgo de la patología obstétrica estudiada

y crecimiento ponderal hasta los 13 meses de vida en el hijo producto del embarazo. Se encontró que no hay mayor incidencia de efectos adversos en madres e hijos de mujeres vacunadas versus placebo. No se reportaron casos de coqueluche ni diferencias significativas en el crecimiento de los hijos. Secundariamente se encontró que al nacimiento y los dos meses de edad los hijos de mujeres vacunadas tenían títulos de anticuerpos significativamente elevados versus el placebo. A los 4 meses de edad esta diferencia no era evidente²¹.

Durante el año 2016 se publicó un estudio de cohorte retrospectivo donde se incluyó a 36.884 mujeres y se midió la seguridad en la coadministración de la vacuna Tdpa y vacuna anti influenza. Se evaluó la ocurrencia de efectos adversos de la vacunación y efectos adversos obstétricos, concluyéndose que la coadministración de las vacunas no tenía mayor incidencia de eventos adversos agudos en la vacunación ni en el desarrollo de parto prematuro, pequeño para la edad gestacional versus las pacientes que recibieron la administración en forma secuencial²⁹. Un estudio de cohorte, retrospectivo de los mismos autores midió el riesgo de efectos adversos agudos y eventos adversos en el nacimiento en mujeres que recibían vacuna Tdpa en el embarazo y que previamente habían recibido vacuna

antitetánica. Se concluyó que la vacunación previa con vacuna antitetánica no aumenta el riesgo de efectos adversos agudos ni la incidencia en parto prematuro o pequeño para la edad gestacional en pacientes que recibían vacuna Tdpa durante el embarazo³⁰. En la tabla 2 se resume la evidencia de seguridad presentada.

En nuestro país, se cuenta con dos vacunas contra Tdpa registradas por el Instituto de Salud Pública, Boostrix® de GlaxoSmithKline, que hace mención en su información para prescribir a la posibilidad de ser utilizada durante el embarazo en base a datos de seguridad posterior a su comercialización³¹, y Adacel® de Sanofi Pasteur, existiendo experiencia internacional con ambas para estos propósitos.

Con el objetivo de evaluar la costo-efectividad de introducir la inmunización materna con Tdpa dentro del PNI de Brasil se realizó un estudio de cohorte el año 2011, con seguimiento durante un año comparando el modelo de inmunización materna versus la práctica habitual (no inmunización materna). Se evaluaron costos directos médicos y no médicos, y costos indirectos. Se concluyó que la inmunización materna evitaría 661 casos de coqueluche y 24 muertes, ahorrando 1.800 años de vida y alrededor de 29.000 dólares, considerando un 78% de efectividad de la vacuna³². A

partir del 2011 el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización en Estados Unidos (ACIP, por sus siglas en inglés) generó la recomendación de vacunar a mujeres embarazadas que no hubiesen sido previamente inmunizadas, idealmente después de las 20 semanas de gestación. Tras la aparición de nueva evidencia, el año 2013 ACIP actualizó su recomendación, indicando que se debe inmunizar a toda embarazada entre las 27 y las 36 semanas de gestación, sin importar su historial de vacunaciones previas. En caso de que no recibir la vacuna, esta se debe administrar en el posparto inmediato. Desde el 2011 al 2015 se ha implementado esta estrategia además en Inglaterra, Gales, Irlanda, Bélgica, Australia, Portugal Nueva Zelandia, Israel, Argentina, Costa Rica, Colombia, México y Uruguay, entre otros. En Agosto del 2015 la Organización Mundial de la Salud, respecto de vacunación contra pertussis, menciona que la estrategia de vacunación en embarazadas es costo efectiva y segura, por lo que recomienda que los PNI la incorporen dentro de sus objetivos durante el tercer trimestre y al menos 15 días antes del parto, decisión compartida por el comité asesor de vacunas e inmunizaciones en nuestro país^{1,6}.

Conclusión

El coqueluche es una infección respiratoria aguda potencialmente letal, producida por *B. pertussis*, que puede tener una presentación clínica de gran severidad particularmente en los menores de 3 meses. Actualmente es la quinta causa de muerte prevenible en Chile. La inmunización materna en cada embarazo durante el 2^{do} o 3^{er} trimestre, hasta al menos 15 días antes del parto, independiente del intervalo desde vacunación previa con dT o Tdpa, de manera de transferir altos títulos de anticuerpos constituye una medida probada, segura y costo-efectiva para disminuir esta enfermedad en el menor de 6 meses y su mortalidad asociada. Es por ello que desde el año 2013 se encuentra incluida entre las recomendaciones internacionales relacionadas con vacunas administradas durante la gestación a lo cual Chile debería sumarse.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015. Recommendations. *Vaccine*; 2016;34(12):1423-5.
2. Departamento de epidemiología, Ministerio de Salud de Chile. Boletín Epidemiológico Trimestral, 2016;112(2):1-4. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/08/BET-coqueluche-enero-julio-2016.pdf>, accedido el 14 Septiembre 2016
3. Donoso A, Arriagada D, Cruces P. Coqueluche grave: Estado del arte. *Rev Chil Infectol*. 2012;29(3):290-306.
4. Departamento de epidemiología Ministerio de Salud de Chile. Situación epidemiológica de coqueluche (CIE-10 A37). Chile. 2015;1-14. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/05/Informe-anual-coqueluche-final.pdf>, accedido el 27 de Abril del 2017
5. Cofré J. ¿Es tiempo de vacunar a la mujer embarazada contra la Coqueluche? *Rev Chil infectología*. 2016;33(1):55-8.
6. Avendaño L, Dabanch DJ, Inostroza J, María D, Navarrete S. Sesión ordinaria del CAVEI 10 Nov 2016;1-4. Disponible en: <http://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/01/Acta-CAVEI-10-noviembre-2016.pdf>, accedido el 27 de Abril del 2017
7. Bisgard K, Pascual F, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, Rebmann CA, Gabel J, Schauer SL. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(11):2004.
8. Godoy P, Toledo D, Carmona G, Caylà JA, Alsedà M, Álvarez J, et al. Factors influencing the spread of pertussis in households : a prospective study , Catalonia and Navarre , Spain , 2012 to 2013. *Euro Surveill*. 2013;21(45):1-10.
9. de Greeff SC, de Melker HE, Westerhof A, Schellekens JF, Mooi FR van BM. Estimation of household transmission rates of pertussis and the effect of cocooning vaccination strategies on infant pertussis . *Epidemiology*. 2012;23(6):23018969.
10. Wirsing von König C-H. Pertussis diagnostics: overview and impact of immunization. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(10):1167-74.
11. Poland GA. Pertussis outbreaks and pertussis vaccines: New insights, new concerns, new recommendations? *Vaccine*. 2012;30(49):6957-9.
12. Comité asesor de vacunas e inmunizaciones. Estrategias para el control del coqueluche. 2012;1-21. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/c9098adc64cfbcca040010165013c8a.pdf>, accedido el 14 de Mayo 2017
13. Sawyer, M; Liang, JL; Messonnier, N; Clark T. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(7):131-5.
14. Atkins K, Fitzpatrick M, Galvani A, Townsend J. Cost-Effectiveness of Pertussis vaccination during pregnancy in the United States. *Am J Epidemiol*. 2016;183(12):1159-70.
15. Vizzotti C, Neyro S, Katz N, Juárez MV, Pérez Carrega ME, Aquino A, et al. Maternal immunization in Argentina: A storyline from the prospective of a middle income country. *Vaccine*; 2015;33(47):6413-9.
16. Krishnaswamy S, Wallace E, Buttery J, Giles M. Antenatal pertussis vaccination: Are we implementing best evidence into practice? *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2016;56(6)
17. Torres LS, Gamboa DÁ. Inmunología perinatal Resúmen. *FEMINA*. 2014;42(4):185-92.
18. Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K. Effectiveness of Prenatal Versus Postpartum Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination in Preventing Infant Pertussis. *Clin Infect Dis*. 2017;64:3-8.
19. Abu Raya B, Sruogo I, Bamberger E,

- Kessel A. The avidity of pertussis antibodies following gestational acellular pertussis immunization. *Vaccine*; 2015;33(42):5490-1.
20. Maertens K, Caboré RN, Huygen K, Vermeiren S, Hens N, Van Damme P, et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Follow-up of infants until 1 month after the fourth infant pertussis vaccination at 15 months of age. *Vaccine*; 2016;34(31):3613-9.
 21. Muñoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311(17):1760-9.
 22. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis*. 2013;56(4):539-44.
 23. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, Boukrid M, Combescure C, Othenin-Girard V, et al. Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(7).
 24. Eberhardt CS, Blanchard-rohner G, Lemaître B, Combescure C, Othenin-girard V, Chilin A, et al. Pertussis antibody transfer to preterm neonates after second versus third trimester maternal immunization. 2017;64:1129-32.
 25. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: An observational study. *Lancet*; 2014;384(9953):1521-8.
 26. Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of Prenatal Tetanus , Diphtheria , and Acellular Pertussis Vaccination on Pertussis Severity in Infants. *Clin Infect Dis*. 2017;64:9-14.
 27. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis*. 2015;60(3):333-7.
 28. Kharbanda EO, Vázquez-Benítez G, Lipkind HS, Klein NP, Cheetham TC, Naleway A, et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *Jama*. 2014;312(18):1897-904.
 29. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, Li R, Klein NP, Hambidge SJ. Safety of tetanus, diphtheria, and acellular pertussis and influenza vaccinations in pregnancy. *Obs Gynecol*. 2016;126(5):1069-74.
 30. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, McNeil MM, Naleway AL, Klein NP, et al. Association of Tdap vaccination with acute events and adverse birth outcomes among pregnant women with prior tetanus-containing immunizations. *JAMA*. 2015;314(15):1581-7.
 31. Kline GS. boostrix_combinada_1.pdf. Folleto de información al profesional. Boostrix vacuna combinada contra difteria, tétanos y pertussis acelular. Suspensión inyectable. 2016. Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/boostrix_combinada_1.pdf, accedido el 27 de Abril del 2017
 32. Sartori AMC, de Soárez PC, Fernandes EG, Gryniger LCF, Viscondi JYK, Novaes HMD. Cost-effectiveness analysis of universal maternal immunization with tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine in Brazil. *Vaccine*; 2016;34(13):1531-9.