

Immunoglobulinas G séricas anti-toxoides tetánico y diftérico en pacientes atendidos en el servicio de inmunogenética

Seric anti-toxoid tetanus and diphtheria G immunoglobulins in patients treated in the immunogenetics Service

Cira Virgen Rodríguez Pelier¹ <https://orcid.org/0000-0003-3920-0299>

Yaíma Zúñiga Rosales^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9483-9971>

Bárbara Torres Rives¹ <https://orcid.org/0000-0001-9729-5172>

Adonay Martínez Perera¹ <https://orcid.org/0000-0003-0975-1639>

Carlos Agustín Villegas Valverde² <https://orcid.org/0000-0001-7478-0482>

Dayannis Cruz Arbelo¹ <https://orcid.org/0000-0003-2096-9129>

¹Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

²Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yaimazuniga@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La evaluación de anticuerpos específicos contra antígenos presentes en vacunas es útil para conocer el nivel de protección individual contra determinada enfermedad infecciosa y valorar la competencia del sistema inmunitario.

Objetivo: Evaluar las concentraciones séricas de inmunoglobulinas G anti-toxoides tetánico y diftérico en pacientes atendidos en consultas de inmunogenética.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo con 677 pacientes provenientes de las consultas de inmunogenética del Centro Nacional de Genética Médica, que incluyó 457 mujeres y 220 hombres con edades comprendidas entre 1 y 80 años. La

muestra se dividió en grupos según edad. Las concentraciones de inmunoglobulinas G en suero se determinaron mediante ensayo inmunoenzimático indirecto. Se calcularon las concentraciones medias geométricas. El nivel de protección según la concentración de IgG se clasificó en protección no confiable, protección confiable y protección confiable de larga duración. Se realizó un análisis pareado de los títulos individuales para cada antitoxina.

Resultados: Para el toxoide tetánico el 60,11 % de los casos presentó protección confiable de larga duración y las concentraciones medias geométricas superaron 1 UI/mL en todos los grupos de edad. Para el toxoide diftérico la protección de larga duración fue del 4,14 % y la media geométrica inferior a 0,4 UI/mL. El análisis pareado de las concentraciones individuales de IgG contra ambos toxoides mostró, en todos los grupos, una concentración significativamente menor de IgG anti-toxoide diftérico.

Conclusiones: En los pacientes estudiados el nivel de inmunidad frente al tétanos fue alto y predominó la protección de larga duración. Los bajos niveles encontrados de IgG anti-toxoide diftérico, que garantizan una protección confiable de larga duración, suponen un riesgo que reafirma la necesidad de reinmunización contra la difteria, en particular en adultos.

Palabras clave: anticuerpos; inmunoglobulina G; toxoide tetánico; toxoide diftérico; vacunas.

ABSTRACT

Introduction: The evaluation of antibodies against vaccine antigens allows, at the individual level, to evaluate the competence of the immune system and to know the protection that this individual presents against a certain infectious disease.

Objective: To evaluate the concentrations of anti-tetanus and diphtheric immunoglobulins G in patients treated at immunogenetics service.

Methods: A descriptive study was carried out on 677 patients from specialized immunogenetics clinics of the National Center for Medical Genetics. 457 women and 220 men aged between 1 and 80 years. Serum immunoglobulin G concentrations were determined by an indirect immunozyme assay. Geometric mean concentrations were calculated and antibody responses were classified into unreliable protection, reliable protection, and long-term reliable protection. A paired analysis of individual titers for each antitoxin was performed.

Results: For tetanus toxoid 60.11% of the cases, presented reliable long-term protection and geometric mean concentrations exceeded 1 IU/mL in all age groups. For diphtheria toxoid the long-term protection was 4.14% and the geometric mean was less than 0.4 IU/mL. Coupled analysis of individual concentrations for both toxoids showed, in all age groups and sex, a significantly lower concentration of diphtheria antitoxoid.

Conclusions: Low levels of reliable long-term protection against diphtheria pose a risk for the development of cases of this disease and support the need for future re-immunizations.

Keywords: antibodies; immunoglobulin G; tetanus toxoid; diphtheria toxoid; vaccines

Recibido: 01/02/2022

Aprobado: 10/06/2022

Introducción

El tétanos es una enfermedad infecciosa aguda causada por cepas toxígenas de *Clostridium tetani*, que se introducen al organismo a través de una herida. No es contagiosa y puede cursar con diferentes formas clínicas.⁽¹⁾

La enfermedad se presenta a cualquier edad y tiene una tasa de letalidad elevada. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el tétanos sigue siendo un importante problema de salud pública en muchas partes del mundo en que los programas de vacunación son deficientes, particularmente en los países en vías de desarrollo.⁽²⁾

La difteria es una enfermedad causada por las toxinas producidas por algunas cepas de *Corynebacterium diphtheriae* u otras especies de *Corynebacterium*.⁽³⁾ Se transmite por gotas expelidas desde el aparato respiratorio y por el contacto físico cercano.⁽³⁾ Tiene diferentes expresiones clínicas y el humano es el único reservorio, ya sea en estado de portador, infectado o enfermo.⁽³⁾

En Cuba, la difteria se erradicó en 1979 y aunque no se ha reportado casos existe inquietud en relación con su reemergencia de la difteria en diversos países y el bajo nivel de protección encontrado en estudios realizados con diferentes grupos poblacionales en Cuba.⁽⁴⁾

Según reportes de la OMS en 2018 y 2019, tres países de la región de las Américas; Colombia, Haití y la República Bolivariana de Venezuela; notificaron casos confirmados de difteria,⁽⁵⁾ por lo que esta enfermedad es una amenaza para la región.

La difteria y el tétanos son enfermedades prevenibles por vacuna⁽⁶⁾ y Cuba mantiene una cobertura de vacunación que sobrepasa el 98 % de la población dentro del Programa Nacional de Inmunización (PNI). Como parte de los resultados del PNI el tétanos neonatal fue eliminado en el año 1972 y el tétanos en 1987, aunque han aparecido algunos casos aislados posteriores a esa fecha. La difteria se eliminó en 1979 y no se han reportado casos desde su erradicación.^(4,5,6)

La respuesta inmune a la vacunación depende de la inmunogenicidad de la vacuna y de factores relacionados con la capacidad de respuesta del sujeto vacunado. En los últimos años diferentes estudios han identificado genes relacionados con la respuesta inmune, que se asocian significativamente con la calidad de la respuesta

a la vacunación.⁽⁷⁾ Otros factores como la edad, el sexo, el antígeno utilizado, el estado nutricional del receptor y el tratamiento con inmunoreguladores, entre otros, se han asociado a la respuesta del sistema inmunitario frente a las vacunas.^(7,8)

Las investigaciones de las concentraciones de anticuerpos frente a antígenos vacunales permite evaluar la competencia del sistema inmunológico. Conocer el grado de protección que presentan los individuos frente a determinada enfermedad infecciosa puede ser útil para la evaluación clínica de los trastornos del sistema inmunitario. Su estudio a nivel de poblaciones brinda datos del grado de inmunidad poblacional, ayuda a realizar estimaciones del riesgo de contagio si se presentara un caso de dicha infección y permite evaluar esquemas de vacunación o identificar la necesidad de inmunizaciones.⁽⁶⁾

La evaluación de la respuesta frente a antígenos vacunales tiene particular importancia en pacientes con sospecha de inmunodeficiencia, disregulación inmune o autoinmunidad, pues estas enfermedades pueden relacionarse con una mayor susceptibilidad a infecciones, menor respuesta a la vacunación y porque requieren el empleo de medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores.^(7,8)

El objetivo de este trabajo fue evaluar las concentraciones séricas de inmunoglobulinas G anti-toxoides tetánico y diftérico en pacientes atendidos en consultas de inmunogenética.

Métodos

Se realizó un estudio transversal con 677 pacientes que asistieron a las consultas especializadas de inmunogenética que brinda el Centro Nacional de Genética Médica (CNGM) en el Centro Provincial de Genética de la Habana, en el período de enero 2017 a diciembre 2018.

Los sujetos se estratificaron en seis grupos según edad: de 1-5, 6-12, 13-18, 19-40, 41-65 y > 65 años, teniendo en cuenta el esquema de inmunización cubano⁽⁶⁾ y los cambios que provoca la edad en el sistema inmune.

La obtención de la muestra para el estudio formó parte de la analítica complementaria necesaria para el posible diagnóstico clínico.

Se solicitó previamente para realizar esta investigación el consentimiento informado de los participantes y de los padres o tutores legales, en el caso de los menores de edad. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética para las Investigaciones del CNGM.

Se extrajo 5 mL de sangre mediante venipuntura en la región antecubital del brazo. Se colocaron en tubos de ensayo que se mantuvieron a temperatura ambiente hasta que se retrajo el coágulo. Después de retraído el coágulo se centrifugó durante 5 min. a 1000 rpm, a temperatura de 22 °C para extraer el suero. Se almacenó en viales Eppendorf de 1,5 mL con conservante (timerosal 0,01 %) identificados con el código individual correspondiente a cada paciente.

Los sueros se conservaron a -20 °C hasta el momento de realizar las determinaciones de los anticuerpos de clase IgG antitoxina tetánica (ATT) y antitoxina diftérica (ATD) en el laboratorio de inmunología del CNGM.

La concentración de ATT y ATD en suero se determinó mediante ensayos inmunoenzimáticos indirectos en fase sólida. (ELISA del inglés *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) estandarizados y validados en el laboratorio de inmunología del CNGM.^(9,10) El suero patrón utilizado en la curva de calibración para la cuantificación de ATT y ATD fue referenciado contra los estándares internacionales de la OMS.^(9,10)

Para el análisis y cuantificación de los resultados se empleó el software ELISA for Windows del Centro para el Control de las Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) de Atlanta, Georgia.⁽¹¹⁾

Los niveles de ATT y ATD se informaron en UI/mL y según sus resultados, los pacientes fueron clasificados en tres niveles como se describe en la literatura:^(12,13)

1. Niveles de antitoxina para una protección no confiable: concentración < 0,1 UI/mL
2. Niveles de antitoxina para una protección confiable: concentración de 0,1 a 1,0 UI/mL
3. Niveles de antitoxina para una protección confiable de larga duración: concentración >1,0 UI/mL

Se calcularon las medias geométricas de las concentraciones (CMG) y los intervalos de confianza para cada una de las distribuciones de ATT y ATD después de la transformación logarítmica de las unidades internacionales (UI) de antitoxina.

Para evaluar si las variables cuantitativas seguían una distribución normal se empleó la prueba de Shapiro-Wilks.

Se empleó la media como medidas de tendencia central. Para la comparación entre las medias de los grupos se utilizó la prueba exacta de Fisher para análisis de varianza de dos muestras y la prueba t de Student de dos colas. En todos los casos se consideró significativo cuando la *p* fue menor de 0,05.

Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS STATISTICS 22 como herramienta para el análisis.

Se realizó un análisis pareado de los títulos individuales para ambos sexos, mediante el test de Wilcoxon para muestras pareadas, empleando *el GraphPad Prism* versión 7.00. Este sistema además se empleó para la realización de los gráficos.

Resultados

El estudio incluyó 677 individuos con edades que oscilaban entre 1 y 80 años. Predominó el sexo femenino con relación al masculino y el grupo de edad con mayor número de pacientes

fue el de 41 a 65 años. Las características generales de la muestra en los diferentes grupos formados para el estudio se resumen en la tabla 1.

Tabla 1 - Características generales de la muestra de estudio

Grupos de edades (años)	No.	Femenino (%)	Masculino (%)
1 a 5	122	58 (47,51)	64 (54,45)
6 a 12	86	42 (48,80)	44 (51,16)
13 a 18	58	32 (55,17)	26 (44,82)
19 a 40	146	115 (78,76)	31 (21,23)
41 a 65	234	186 (79,48)	48 (20,51)
> 65	31	24 (77,41)	7 (22,58)
Total	677	457 (67,5)	220 (32,49)

No.: número de pacientes en cada grupo formado según la edad.

Al evaluar los niveles de ATT en los diferentes grupos de edades se encontraron valores protectores en el 98,22 % de los casos, de los cuales el 60,11 % tenía niveles de protección de larga duración, sin embargo, solo el 63,07 % de los casos tuvo niveles protectores de ATD y el 4,14 % se corresponde con niveles protectores de larga duración. El 36,9 % de los pacientes estudiados presentaron niveles de ATD inferiores a 0,1 UI/mL relacionados con una protección no confiable (tabla 2).

Tabla 2 - Distribución según grupos de edad y niveles de antitoxina tetánica y diftérica

Grupos de edades (años)	No.	Niveles de antitoxina (UI/mL)					
		< 0,1		0,1-1,0		> 1,0	
		ATT No (%)	ATD No (%)	ATT No (%)	ATD No (%)	ATT No (%)	ATD No (%)
1 a 5	122	1 (0,81)	43(35,24)	56 (45,90)	72 (59,01)	65 (53,27)	7 (5,73)
6 a 12	86	6 (6,97)	30 (34,88)	41 (47,67)	55 (63,95)	39 (45,34)	1 (1,16)
13 a18	58	2 (3,44)	13 (22,41)	30 (51,72)	42 (72,41)	26 (44,82)	3 (5,17)
19 a 40	146	0 (0,0)	44(30,13)	45(30,82)	96(65,75)	101(69,17)	6(4,10)
41 a 65	234	1 (0,42)	104(44,4)	79(33,76)	119(50,85)	154(65,81)	11(4,70)
> 65	31	2 (6,45)	16(51,61)	7(22,58)	15(48,38)	22 (70,96)	0(0,0)
Total	677	12 (1,77)	250(36,9)	258 (38,10)	399 (58,93)	407(60,11)	28(0,04)

No.: número de pacientes. %: porcentaje de pacientes. ATT: antitoxina tetánica. ATD: antitoxina diftérica.

Al comparar las CMG de los niveles de antitoxina en todos los grupos de edades se encontraron valores de ATT por encima de 1 UI/mL, nivel relacionado con protección

confiable de larga duración, mientras que para la ATD los títulos encontrados fueron inferiores a 1UI/mL en todos los grupos (tabla 3).

Tabla 3 - Concentración media geométrica e intervalos de confianza al 95 % según los niveles de antitoxinas tetánicas y diftérica en los diferentes grupos etarios

Grupo de edades (años)	Antitoxina tetánica		Antitoxina diftérica	
	CMG (UI/mL)	IC 95 % (UI/mL)	CMG (UI/mL)	IC 95 % (UI/mL)
1 -5	1,25	1,10-1,40	0,23	0,18-0,28
6 -12	1,09	0,90-1,28	0,16	0,12-0,19
13-18	1,17	0,92-1,42	0,24	0,15-0,34
19-40	1,47	1,33-1,61	0,24	0,16-0,32
41-65	1,46	1,35-1,58	0,25	0,16-0,34
> 65	1,42	1,08-1,75	0,14	0,08-0,19

CMG: concentración media geométrica, IC: intervalo de confianza.

Los resultados del análisis pareado de los títulos individuales de ATT y ATD según grupos de edad para pacientes de sexo femenino y masculino aparecen en las figuras 1 y 2. Se observó que en todos los grupos existió una menor concentración de ATD en comparación con el ATT, de forma altamente significativa en el análisis pareado. A nivel individual se encontró igual resultado, excepto algunos casos aislados que poseen mayor concentración de ATD.

Fig. 1 - Análisis pareado de los títulos individuales de antitoxina tetánica y diftérica en el sexo femenino: A) 1 a 5 años, B) 6 -12 años, C) 13-18 años, D) 19-40 años, E) 41-65 años, F) > 65 años. AntiTT: título de inmunoglobulina G sérica frente a toxoide tetánico; AntiTD: título de inmunoglobulina G sérica frente a toxoide diftérico; **** $p < 0,0001$

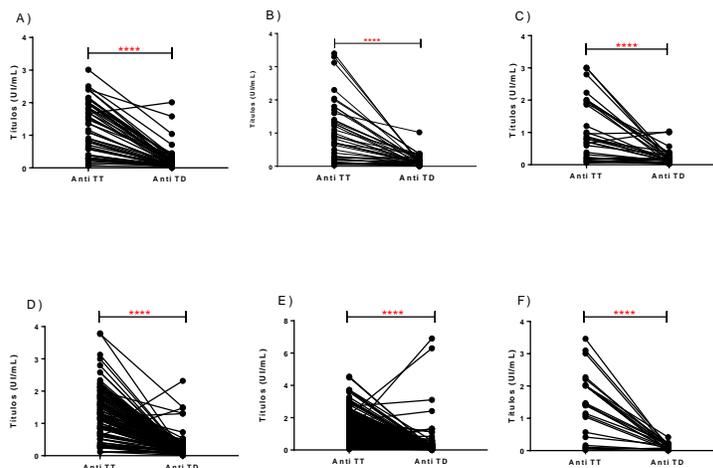
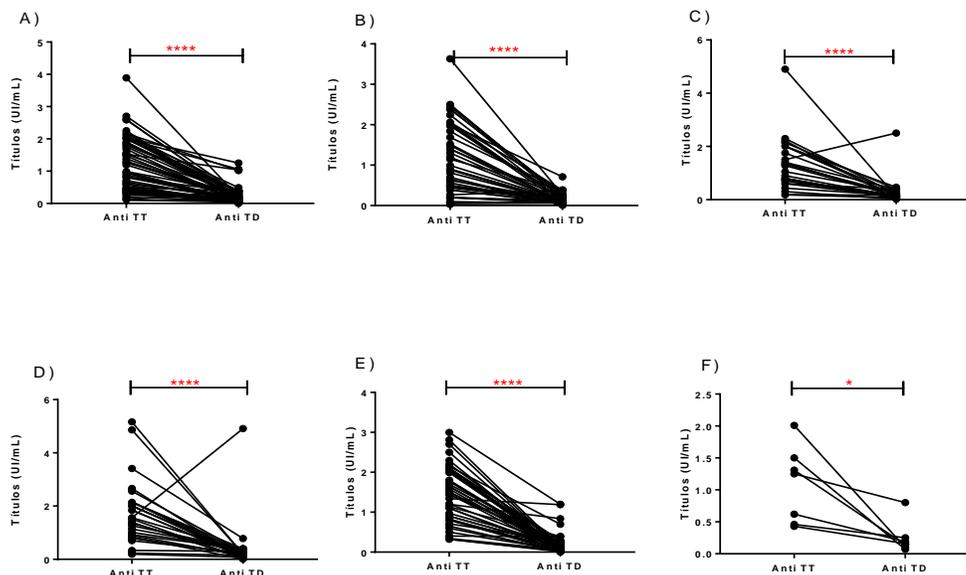


Fig. 2 - Análisis pareado de los títulos individuales de antitoxina tetánica y diftérica en el sexo masculino. A) 1 a 5 años, B) 6 -12 años, C) 13-18 años, D) 19-40 años, E) 41-65 años, F) > 65 años AntiTT: título de inmunoglobulina G sérica frente a toxoide tetánico AntiTD: título de inmunoglobulina G sérica frente a toxoide diftérico**** $p < 0,0001$ * $p < 0,05$



Discusión

Al analizar la distribución de ATD según los grupos de edades (tabla 2) se encontró que aproximadamente un tercio de los niños estudiados presentaron niveles de protección no confiables contra la difteria, cifra similar a la encontrada por otros autores nacionales.^(4,12,13,14)

En el presente estudio se encontró una mayor proporción de adultos con títulos no protectores de la ATD, sobre todo en los mayores de 65 años, que los encontrados por *Fernández y otros*,⁽¹⁴⁾ en trabajadores del Instituto Carlos J. Finlay. En ese estudio, luego de ser vacunados con formulación DT para adultos encontraron que aunque se producían niveles protectores de ATD a los 5 años sus concentraciones volvían a descender a cifras no protectoras y lo relacionaron con una pobre memoria

inmunológica por la ausencia de dosis de refuerzo después de los 6 años de edad y la no existencia de exposición natural.⁽¹⁴⁾

El encontrar niveles protectores no confiables de antitoxina se deben tener en cuenta entre otros factores la edad y el esquema de vacunación que ha recibido el paciente.^(7,8)

El esquema de vacunación cubano actual incluye toxoide tetánico (TT) y diftérico (TD) en la vacuna pentavalente que se aplica en 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad y se reactiva a los 18 meses en formulación trivalente. Luego se reactiva en vacuna DT (difteria y tétanos) a los 6 años de edad. El esquema incluye reactivación con TT en el 9 ° grado escolar (13 a 14 años de edad) y luego cada 10 años hasta los 59 años de edad y cada 5 años en mayores de esa edad.

En las embarazadas se realizan inmunizaciones con TT a las 22 y 26 semanas de gestación teniendo en cuenta el esquema de vacunación recibido por este, previo al embarazo. Luego de los 6 años no se reactiva la vacunación contra la difteria.⁽⁶⁾

Tras la vacunación primaria contra la difteria la duración media de la protección es de alrededor de 10 años. Cuando no se produce un refuerzo natural mediante la exposición a cepas circulantes de *C. Diphtheriae* toxígena es preciso administrar dosis de refuerzo del toxoide diftérico para mantener la inmunidad protectora.⁽³⁾

Tras la serie primaria de tres dosis de toxoide diftérico, prácticamente todos los lactantes cuentan con concentraciones protectoras de antitoxina. Se logran respuestas serológicas similares o mejores tras la vacunación primaria de adultos.⁽⁵⁾

Existen varios factores que pueden influir en las diferencias encontradas en los niveles de protección frente al tétanos y la difteria. Entre ellos la posibilidad de reforzar la inmunidad por exposición natural para el tétanos y no para la difteria,⁽¹⁵⁾ así como las diferencias en los esquemas de vacunación,⁽⁶⁾ en particular para los adultos, etapa en la que se continúa reactivando con TT, pero no contra la difteria.

El análisis pareado de los títulos individuales demostró para ambos sexos y en todos los grupos de edad, importantes diferencias en los niveles de anticuerpos ATT y ATD siendo superior para el tétanos. Este tipo de análisis disminuye el sesgo de la influencia de la respuesta inmune individual cuando se analizan los resultados por grupo.

Las ventajas de protección frente al tétanos con respecto a la difteria a nivel individual, sugiere que además de la diferencia en esquemas de vacunación y refuerzos naturales podrían estar involucrados elementos propios de la inmunogenicidad de los antígenos vacunales, que favorecen la respuesta frente al toxoide tetánico.⁽⁴⁾

Teniendo en cuenta la dinámica de la respuesta inmune en la respuesta a la vacunación pensamos que podrían considerarse algunos factores que potencialmente pueden influir en esta respuesta y explicar, en alguna medida, las diferencias encontradas, por ejemplo: la inmunogenicidad de cada toxoide y en particular la inmunodominancia de los epítopes que estén involucrados en la respuesta a este, sobre todo, si se considera que en los primeros años de la vida ambos se emplean al unísono en vacunas multivalentes.

Otra posibilidad teórica sería que la frecuencia de determinados alelos de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad en la población cubana favorezcan la presentación de antígenos del toxoide tetánico frente al diftérico sea mayor. Aunque consideramos que, aunque el análisis se realizó de manera pareada, no se puede descartar totalmente la condición del sistema inmunológico de los pacientes estudiados en este desbalance de respuesta frente a los dos toxoides.

Aunque las coberturas anuales de vacunación contra el tétanos y difteria son elevadas,⁽⁶⁾ no contar con la información precisa sobre la vacunación en los individuos estudiados es la principal limitación de este estudio. Se considera que se requiere realizar análisis posteriores que tengan en cuenta la caracterización clínica de los casos estudiados.

En países como Cuba, en los que la difteria no es endémica, la OMS recomienda mantener inyecciones de refuerzo del toxoide diftérico en intervalos de alrededor de diez años para mantener la protección durante toda la vida.⁽¹⁵⁾

Esta recomendación es válida considerando que otros estudios realizados en la población cubana coinciden con los resultados de este estudio que encontró que los niveles de protección contra la difteria en la población adulta no son adecuados,^(4,12,13,14) teniendo en cuenta las epidemias de los años noventa y la no existencia de refuerzos naturales, aunque existe como fortaleza, el disponer de una fórmula propia de vacuna de toxoide tetánico y diftérico con concentración reducida para su uso en adultos producida por el Instituto Finlay, que demostró excelentes resultados de inmunogenicidad y reactogenicidad en estudio comparativo con vacuna comercial.⁽⁴⁾

Conclusiones

El nivel de inmunidad en los grupos estudiados frente al tétanos fue alto, con predominio de protección de larga duración. Por el contrario, los niveles de protección encontrados para la difteria no son adecuados, fundamentalmente en adultos y en particular en mayores de 65 años. Los bajos niveles de ATD para una protección confiable de larga duración, suponen un riesgo para la aparición de casos de esta enfermedad y apoyan la necesidad de futuras reinmunizaciones.

Referencias bibliográficas

1. León M, Martínez Y, Gil M, Alfaro R, Coral MA. Tétanos en pediatría. Reporte de un caso. RevMexPediatr. 2017 [acceso 27/01/2022];84(4):158-63. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2017/sp174f.pdf>

2. Organización Mundial de la Salud. Documento de posición de la OMS sobre la vacuna antitetánica. [Internet]. Washington: OMS; 2017 [acceso 27/01/2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254582/WER9206-spa.pdf?sequence=19>
3. Caldera J, Carballo M, Martínez J, Mota J, Molina N, Bravo G, *et al.* Difteria: Experiencia en el servicio de enfermedades infecciosas del Hospital Universitario de Caracas. Bol VenezInfectol. 2019 [acceso 07/03/2022];30(1):29-34. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1007550>
4. Ochoa RF, Baró IM, Menéndez J, Triana T, Mirabal M, Armesto M, *et al.* Reactogenicidad e inmunogenicidad de una nueva vacuna de toxoide tetánico y diftérico con concentración reducida en adolescentes cubanos. Vaccimonitor. 2006 [acceso 27/01/2022];15(2):13-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2006000200003&lng=es
5. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Difteria. 10 de mayo de 2019, Washington, D.C.: OPS/OMS. 2019. [acceso 15/03/2022]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51929/EpiUpdate3March2020_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y
6. López L, Egües LI, Pérez A, Galindo BM, Galindo MA, Resik S, *et al.* Experiencia cubana en inmunización, 1962–2016. RevPanam Salud Pública. 2018;42:e34. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.34>
7. Newport MJ. The genetic regulation of infant immune responses to vaccination. Frontiers in Immunology. 2015 [acceso 07/03/2022];6(18):1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313718/>
8. García M, Guerrero G, Castro MdeA, Medina CE. Inmunomoduladores como terapia adyuvante en la enfermedad infecciosa. Medicina Universitaria. 2009

[acceso 27/01/2022];11(5):247-59. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-pdf-X1665579609481115>

9. Rodríguez CV, Martínez G, Torres B, Zúñiga Y, Alles A, Martínez A. Estandarización y validación de un ELISA para la cuantificación de antitoxina tetánica en suero humano. RevHabanCiencMéd. 2013 [acceso 27/01/2022];12(4). Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/246/194>

10. Rodríguez CV, Zúñiga Y, Torres B, Matarán M. Validación de un ensayo inmunoenzimático tipo ELISA para cuantificar niveles de antitoxina diftérica en suero humano. Rev haban cienc méd. 2018 [acceso 27/01/2022];17(4):527-39. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2113>

11. Plikaytis, BD, Carlone, GM. Program ELISA for Windows User's Manual, version 2. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2005.

12. Ochoa R, Martínez JC, Ferriol X, Sotolongo F. Niveles de antitoxina tetánica y diftérica en recién nacidos y niños preescolares cubanos. Rev Cubana MedTrop. 2006 [acceso 27/01/2022];58(1):449. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mtr/vol58_1_06/mtr08106.pdf

13. La Rosa D, Montesino S, Bezos L, Gómez E, Valmaseda T, Alerm A, et al. Lactancia materna y respuesta humoral contra vacunas de toxoide tetánico y diftérico en niños de 2 años. VacciMonitor. 2011 [acceso 27/01/2022];20(3):9-13. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v20n3/vac02311.pdf>

14. Fernández R, Ochoa R, Agüero B. Evaluación de la inmunidad contra el tétanos y la difteria en trabajadores del Instituto Finlay ocupacionalmente expuestos a riesgos. VacciMonitor. 2004 [acceso 27/01/2022];10(3):10-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2004000300002&lng=es

15. Organización Mundial de la Salud. Documento de posición de la OMS: Vacuna contra la difteria. [acceso 27/01/2022]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/wer8103Diphtheria_Jan06_position_paper_SP.pdf

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Cira Virgen Rodríguez Pelier.

Curación de datos: Cira Virgen Rodríguez Pelier, Adonay Martínez Perera, Dayannis Cruz Arbelo.

Análisis formal: Cira Virgen Rodríguez Pelier, Yaíma Zúñiga Rosales, Carlos Villegas Valverde, Bárbara Torres Rives.

Investigación: Cira Virgen Rodríguez Pelier, Adonay Martínez Perera, Dayannis Cruz Arbelo.

Metodología: Cira Virgen Rodríguez Pelier, Yaíma Zúñiga Rosales.

Supervisión: Cira Virgen Rodríguez Pelier.

Visualización: Cira Virgen Rodríguez Pelier, Yaíma Zúñiga Rosales.

Redacción-borrador original: Cira Virgen Rodríguez Pelier, Yaíma Zúñiga Rosales.

Redacción-revisión y edición: Carlos Villegas Valverde, Bárbara Torres Rives.