

# Asociación de anticuerpos IgG séricos contra *Bordetella pertussis* con exacerbación de asma en pacientes pediátricos

Andrés Gómez-Núñez<sup>1</sup>, Luis Angel Hernández-Zárate<sup>1</sup>, Alejandra Osorio-Martínez<sup>1</sup>, Ricardo Martínez-Tenopala<sup>1</sup>, Víctor González-Uribe<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universidad La Salle México, Facultad Mexicana de Medicina. Ciudad de México, México.

<sup>2</sup>AlergiaMx, Ciudad de México, México

carlosgomez@lasallistas.org.mx, lh@lasallistas.org.mx,  
a-om@lasallistas.org.mx, r.martinezt@lasallistas.org.mx,  
victorgonzalez@lasallistas.org.mx

## Resumen

**Antecedentes:** El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por inflamación, hiperreactividad y remodelación de la vía aérea. Existe una relación entre la bronquiolitis pediátrica y el desarrollo de asma. **Objetivo:** Identificar los niveles séricos de anticuerpos contra *Bordetella pertussis* (BP) en pacientes pediátricos que experimentan una exacerbación de asma y determinar la asociación entre los niveles de anticuerpos de *Bordetella pertussis* y exacerbación de asma. **Metodología:** Estudio prospectivo, participaron 107 pacientes pediátricos con exacerbación asmática y 77 pacientes pediátricos con diagnóstico de bronquitis. Se midieron niveles séricos de anticuerpos IgG específicos para *Bordetella pertussis* mediante ELISA. Con base a los niveles séricos de anticuerpos IgG contra *Bordetella pertussis*, los pacientes asmáticos se clasificaron en: no infectados, probablemente infectados, e infectados. Se evaluaron manifestaciones clínicas y función pulmonar de los pacientes diagnosticados con asma y se compararon en varios grupos. **Resultados:** En el grupo de asma, 25 casos resultaron positivos para IgG-PT, mientras que solo 6 casos en el grupo de bronquitis fueron IgG-PT positivos. Se observó que la prevalencia de la infección por *Bordetella pertussis* era mayor en el grupo de asma en comparación con el grupo de bronquitis. En el grupo de asma, aquellos con infección reciente por *Bordetella pertussis* mostraron una mayor probabilidad de experimentar sibilancias y deterioro de la función pulmonar en comparación con el grupo de infección sin *Bordetella Pertussis*. **Conclusión:** La infección por *Bordetella pertussis* es frecuente en niños con asma y se asocia con la gravedad de las exacerbaciones asmáticas.

**Palabras Clave:** *Bordetella pertussis*, Anticuerpo IgG, Exacerbación de Asma.

## 1 Descripción de la problemática prioritaria abordada

El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por la inflamación crónica de las vías respiratorias, la hiperreactividad de éstas y su remodelación. Es una de las enfermedades crónicas y no transmisibles más frecuentes en niños y adultos[1]. En los últimos años, la incidencia del asma infantil ha aumentado en muchos países, causando aproximadamente 70.000 muertes en todo el mundo, lo que se ha convertido en una grave carga para la salud y la economía mundiales[2]. En México, la prevalencia de asma en adultos mayores de 20 años es de 9.2%, equivalente a 12.7 millones de pacientes asmáticos[3]. La etiología del asma sigue siendo desconocida, pero se cree que intervienen factores genéticos y ambientales[4]. Extensas investigaciones sobre la etiología y

---

Memorias del Concurso Lasallista de Investigación, Desarrollo e innovación

Vol. XI, Núm. 1, pp. SAL 25-33, 2024, DOI: 10.26457/mclidi.v11i1.4202 Universidad La Salle México.

ANDRÉS GÓMEZ NÚÑEZ, LUIS ANGEL HERNÁNDEZ ZÁRATE, ALEJANDRA OSORIO MARTINEZ, RICARDO MARTINEZ TENOPALA de la carrera en MÉDICO CIRUJANO de la FACULTAD MEXICANA DE MEDICINA de la UNIVERSIDAD LA SALLE MÉXICO.

VICTOR GONZÁLEZ URIBE fue el asesor de este trabajo.

epidemiología del asma han sugerido que la infección respiratoria o la colonización con patógenos específicos en los primeros años de vida pueden promover el desarrollo de respuestas inflamatorias atípicas posteriores y la reprogramación del sistema inmunitario[5-7]. Muchos virus, bacterias y parásitos se han identificado como posibles causas potenciales del asma y se han asociado a un mayor riesgo de sibilancias recurrentes y asma posterior[8-10].

La tos ferina es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda muy contagiosa conocida como "tos ferina", atribuida a su tos característica causada por la *Bordetella pertussis*. La tos ferina es una enfermedad prevenible mediante vacunación, pero puede ser muy grave e incluso mortal en los lactantes. Fue la principal causa de morbilidad y mortalidad infantil en la primera mitad del siglo XX[11]. Con la introducción de la vacuna de la tos ferina y la vacunación generalizada, la incidencia de la tos ferina se ha reducido considerablemente. Recientemente, la tos ferina ha resurgido en poblaciones muy vacunadas, al igual que la rápida expansión de cepas de *Bordetella pertussis* que carecen de pertactina (PRN)[12]. Se informó que el número de casos de tos ferina en México aumentó de 6658 en 2015 a 30,027 en 2019, y el número real de casos puede ser mucho mayor, a pesar de la disponibilidad de la vacuna pentavalente, que incluye protección contra la tos ferina, la cobertura de vacunación no ha sido óptima en todas las regiones. Además, el esquema de vacunación para las madres de niños pequeños recomienda la aplicación de la vacuna contra la tos ferina durante el tercer trimestre del embarazo, para proteger a los recién nacidos mediante la transferencia de anticuerpos [13]. *Bordetella pertussis* es una de las bacterias patógenas comunes en la bronquiolitis, Chen et al.[14] encontraron que la incidencia de infección por *Bordetella pertussis* en niños con bronquiolitis menores de 3 meses fue del 39,7%. Es bien sabido que existe una relación positiva entre la bronquiolitis en la infancia y el posterior desarrollo de asma[15]. Como enfermedad infecciosa respiratoria, los individuos con tos ferina pueden tener un mayor riesgo de desarrollar asma, y numerosos estudios han demostrado que la infección por tos ferina está estrechamente relacionada con el asma[16, 17].

Además, detectamos los patógenos respiratorios en 225 niños con ataques agudos de asma bronquial y descubrimos que la tasa de detección de BP era del 28,4%[18].

En el presente estudio, investigamos la PT-IgG sérica de los niños asmáticos y la comparamos con la de los niños no asmáticos para aclarar más la relación entre la infección por BP y el asma. Además de cumplir con el **3º objetivo La Agenda 2030 y los Objetivos de Desarrollo Sostenible promoviendo la salud y el bienestar** de pacientes pediátricos que padecen asma.

## 2 Objetivo

Examinar los niveles séricos de anticuerpos contra la tos ferina en niños que sufren un ataque agudo de asma y explorar la posible asociación entre estos niveles y el asma.

## 3 Propuesta teórico-metodológica

Se realizó un estudio observacional prospectivo en el HGZ No. 8 del IMSS. Este estudio se realizó de acuerdo con las directrices éticas del Comité de Ética y fue aprobado por éste (número de protocolo [2020]-53). Todos los procedimientos se ajustaron a las normas éticas del comité de investigación institucional. Se invitó a participar en este estudio a niños con asma de 5.5 a 8 años de edad hospitalizados o atendidos en consulta externa en el Hospital IMSS HGZ No. 8. de junio de 2021 a noviembre de 2022. Se obtuvo el consentimiento informado de los niños y tutores.

El diagnóstico y la gravedad del asma fueron de acuerdo con las recomendaciones para el diagnóstico y manejo del asma bronquial en niños (2020)[19]. Los criterios de inclusión fueron los siguientes (1) edad de 5.5 a 8 años; (2) sin antecedentes de infección por tos ferina en el año previo; (3) sin vacunación contra la tos ferina en el año previo; (4) acompañada de síntomas agudos. Criterios de exclusión: (1) el diagnóstico de asma no está claro; (2) no están dispuestos a participar en el estudio; (3) se desconoce el historial de vacunación.

Se recogieron muestras de sangre de cada participante el día del ingreso o de la visita ambulatoria. Los anticuerpos IgG-PT se midieron mediante un ensayo inmunoenzimático (ELISA) interno. Los resultados de IgG se expresan en UI/mL según la norma internacional de la OMS. El uso del método ELISA para la detección de anticuerpos IgG contra *Bordetella pertussis* ofrece varias ventajas frente a la PCR-TR y el cultivo. ELISA permite una detección más rápida y menos costosa, especialmente en contextos de brotes o en estudios poblacionales. Además, ELISA tiene la capacidad de detectar infecciones previas, algo que no es posible con la PCR, la cual identifica únicamente infecciones activas. El ELISA utilizado en este estudio es un kit comercial estándar que ha sido validado para estudios serológicos en diferentes poblaciones.

El flujo respiratorio tidal y la espirometría se realizaron con un espirómetro de tipo neumotacógrafo. Los principales parámetros de la respiración tidal incluyeron el tiempo espiratorio (TE) y el tiempo hasta el flujo espiratorio tidal máximo (TPTEF). La gravedad de la función pulmonar se determinó mediante la relación entre el TPTEF y el TE: leve (28%-23%), moderada (22%-15%), grave (<15%). Los principales parámetros de la ventilación convencional fueron el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC). Todos los procedimientos se llevan a cabo de acuerdo con los procedimientos estándar de la Sociedad Respiratoria Europea [20].

Se clasificó a toda la población en función del asma y de los niveles de anticuerpos PT-Ig G. Las variables continuas se presentaron como medianas (rangos intercuartílicos [RIC]) y se compararon mediante la prueba de Mann Whitney. Las variables categóricas se resumieron como números (porcentaje) y se compararon mediante la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se utilizaron pruebas de correlación de Pearson para determinar la correlación entre el anticuerpo PT-IgG y la Ig E total. Los análisis estadísticos se realizaron mediante SPSS y los gráficos se generaron mediante GraphPad Prism 9. Para todas las pruebas estadísticas se consideró estadísticamente significativo un valor p de dos caras <0,05.

#### 4 Discusión de resultados

Un total de 107 niños con asma y 77 niños con bronquitis fueron reclutados para participar en este estudio. La edad media de los niños con asma y bronquitis era de 3,6 y 3,5 años, respectivamente. La proporción entre hombres y mujeres fue de 69 a 38 en el grupo de asma y de 49 a 28 en el grupo de bronquitis. En el grupo asmático, 83 casos presentaban disfunción pulmonar leve, 22 casos disfunción pulmonar moderada y 2 casos disfunción pulmonar grave. Los síntomas de sibilancias se observaron más fácilmente en el grupo de asma que en el de bronquitis (50,5% VS 11,7%,  $P < 0,001$ ). El porcentaje de eosinófilos y la concentración de anticuerpos PT-IgG en el grupo de asma fueron significativamente superiores a los del grupo de bronquitis (2,4% VS 1,1%,  $P < 0,001$ ; 6,5 UI/ml VS 2,5 UI/ml,  $P = 0,001$ , respectivamente).

Características de los diferentes niveles de anticuerpos antipertussis entre los niños con asma, de acuerdo con el punto de corte establecido por el ensayo, 25 niños fueron positivos para el anticuerpo PT-IgG en el grupo de asma y 6 niños fueron positivos para el anticuerpo PT-IgG en el grupo de bronquitis. La tasa de positividad del anticuerpo PT-IgG en el grupo de asma fue

significativamente superior a la del grupo de bronquitis (23,4% VS 7,8;  $P = 0,005$ ) (Figura 1). De acuerdo con el Diagnóstico y tratamiento de la tos ferina en niños chinos, el título de anticuerpos PT-Ig G  $> 80$  UI/L detectado mediante ELISA simple más de 1 año después de la inmunización puede diagnosticarse como infección reciente por tos ferina. Dividimos a los niños en tres tipos diferentes en función de sus concentraciones séricas de anticuerpos PT-Ig G, incluyendo infección no pertussis, sospecha de infección pertussis e infección pertussis reciente. 25/107 (23%) niños fueron identificados como infección pertussis reciente en el grupo de asma (Figura 1).

Diferencias en los síntomas clínicos y en la gravedad de la función pulmonar a diferentes niveles de anticuerpos PT-IgG en comparación con el grupo sin infección por tos ferina, los vómitos fueron más frecuentes en los niños con infección reciente por tos ferina y con sospecha de infección por tos ferina (81,8% VS 42,7%,  $p < 0,05$ ; 71,4% VS 42,7%,  $p < 0,05$ ). Además, los niños con infección reciente por tos ferina eran más propensos a vomitar que los niños sin infección por tos ferina (36,4% VS 7,3%,  $P < 0,05$ ). En el grupo sin infección por tos ferina, la mayoría de los niños (85,4%) tenían disfunción pulmonar leve. La proporción de disfunción pulmonar moderada fue significativamente mayor en los niños con infección reciente por tos ferina y sospecha de infección por tos ferina que en el grupo sin infección por tos ferina (Figura 2).

En comparación con el grupo PT-Ig G negativo, era más probable que se observaran síntomas de tos ferina en el grupo PT-Ig G positivo, y la proporción de disfunción pulmonar moderada también era mayor en el grupo PT-Ig G positivo (Figura 2). Sin embargo, no hubo una correlación significativa entre el nivel de anticuerpos PT-Ig G en suero y el porcentaje de eosinófilos, el CEA o la IgE total en suero (Figura 3).

El asma es una enfermedad heterogénea con muchos factores [21-24]. El mecanismo patológico se caracteriza por la obstrucción reversible de las vías respiratorias, la inflamación de éstas y una respuesta inmunitaria mediada por IgE de tipo T asociada. La mitad de ellas [25,26] están causadas por la reacción mediada por IgE típica, entre las que se incluyen la dermatitis atópica, la rinitis alérgica y las alergias alimentarias [22,27].

La *Bordetella pertussis* es una bacteria gramnegativa. Tiene una gran capacidad infecciosa, normalmente por la inhalación de personas infectadas al toser, estornudar o exhalar la contaminación e infección del aire. La BP y la toxina pertussis se han revelado como adyuvantes sensibilizantes para inducir asma y enfermedades alérgicas en diversos modelos animales [28,35]. En modelos animales de asma, la infección por BP causa "inflamación de la pared bronquiolar, hiperplasia del epitelio de revestimiento y mucosa" [36], similar a la histopatología del asma. Las toxinas liberadas por la BP pueden causar cambios histológicos significativos en el tracto respiratorio, incluida la compresión y destrucción del epitelio ciliado del tracto respiratorio [37]. Las toxinas de la BP están asociadas con la hiperreactividad de las vías respiratorias e inhiben los mecanismos del huésped para reducir la inflamación de las vías respiratorias. En este estudio, encontramos que la tasa positiva de anticuerpos PT-IgG fue significativamente mayor en el grupo de asma que en el grupo de bronquitis, con 11 de 107 (10,3%) niños en el grupo de asma diagnosticados con una infección reciente de tos ferina, mientras que no se encontró ninguna infección reciente de tos ferina en el grupo de bronquitis. En consonancia con este estudio, Capili et al. [38] realizaron un estudio retrospectivo basado en un brote de tos ferina en el condado de Olmsted, Minnesota, en 2004, y descubrieron que los niños con asma tenían un mayor riesgo de tos ferina. Anteriormente [18], se detectó BP en el 28,4% (64/225) de 225 niños con exacerbaciones agudas de asma bronquial mediante PCR cuantitativa con fluorescencia.

En China, Meng Qinghong et al.[39] realizaron la detección de PT-IgG sérica en 60 niños con asma, y los niveles de anticuerpos PT-IgG de 6 niños eran  $\geq 100$  UI/mL, que se confirmaron como infección reciente o actual por tos ferina, lo que representaba el 10% (6/60) de los niños con asma, indicando que había muchas infecciones por BP en niños con asma. La toxina de la tos ferina tiene una actividad sensible a la histamina, mientras que la citotoxina traqueal de la tos ferina daña directamente las células epiteliales columnares. Las bacterias atípicas de larga vida pueden promover la formación de una respuesta inmunitaria de tipo 2 de las células T, lo que conduce a la aparición de asma infantil. Las bacterias de la tos ferina persisten en las vías respiratorias durante mucho tiempo, incluso durante infecciones subclínicas. La mayor tasa de BP en pacientes con asma puede reflejar una predisposición genética a la remodelación de las vías respiratorias asociada a niveles más bajos de factores estructurales y ambientales como la exposición a la BP y la inmunidad subyacente a la PA, lo que conduce a un mayor riesgo de inmunodeficiencia de la mucosa de la BP y SCBPC.

Además, las sibilancias eran más frecuentes y la función pulmonar estaba más deteriorada en los niños asmáticos con infección reciente y presunta por tos ferina que en el grupo sin infección por tos ferina de nuestro estudio. En consonancia con los resultados de un análisis transversal internacional en el que participaron 54.943 niños en edad escolar de 8 a 12 años entre 1995 y 2005, la infección clínica aguda por PA se asoció a sibilancias (OR ajustada 1,68; IC del 95%: 1,44-1,97), que son típicas del asma[40]. Además, en un estudio finlandés de esputo inducido o frotis faríngeos en adultos con asma asintomática, el 28% de los pacientes con asma leve y el 20% de los pacientes con asma moderada dieron positivo para PA por PCR, y los pacientes positivos para PA tenían una relación más baja entre el volumen espiratorio forzado y la capacidad vital forzada en el primer segundo (FEV1/FVC)[41]. Entre los mecanismos inmunitarios importantes de los ataques de asma se incluye el desequilibrio inmunitario Th17 / Treg, y la IL-17 es un factor inflamatorio importante producido por las células Th17[42].

Es bien sabido que las respuestas inmunitarias mediadas por células, caracterizadas por la secreción de IFN- $\gamma$  e IL-17, desempeñan un papel importante en la respuesta inmunitaria de la PA[43]. La IL-17 induce principalmente la inflamación neutrofílica de las vías respiratorias, la hipersecreción de moco, la proliferación de células caliciformes, la diferenciación de miofibroblastos y la proliferación del músculo liso de las vías respiratorias. Además, la IL-17 promueve la remodelación de las vías respiratorias mediante la activación de células epiteliales, células fibroblásticas y células del músculo liso de las vías respiratorias[44,45]. Los niveles de IL-6 e IL-17 aumentan significativamente tras la infección por BP, lo que puede favorecer la remodelación de las vías respiratorias y un ataque agudo de asma bronquial.

## 5 Conclusiones y perspectivas futuras

Los resultados de este estudio sugieren que la infección por *Bordetella pertussis* está asociada con un aumento en la gravedad de las exacerbaciones asmáticas en niños. Como siguiente paso en esta línea de investigación, se debe evaluar la correlación entre los niveles de anticuerpos y la expresión de interleucinas proinflamatorias, como la IL-17, que podría desempeñar un papel clave en la respuesta inflamatoria y el daño pulmonar en pacientes asmáticos. Este análisis permitirá una mejor comprensión del mecanismo inmunológico subyacente y abrirá la puerta a intervenciones terapéuticas específicas.

## 6 Agradecimientos

*Se debe manifestar gratitud a aquellas personas u organizaciones que han contribuido con el trabajo, sin haber sido coautoras de éste. Si los agradecimientos se traducen en modificaciones en el documento para su mejora, se deberá asegurar que todas las personas involucradas hayan . Si los agradecimientos se traducen en modificaciones en el documento para su mejora, se deberá asegurar que todas las personas involucradas hayan*

## 7 Referencias

- 1.Papi A, Brightling C, Pedersen SE, et al. Asthma. Lancet 2018; 391(10122):783-800.
- 2.Asher I & Pearce N. Global burden of asthma among children. INT J TUBERC LUNG D 2014; 18(11):1269-1278.
- 3.Huang K, Yang T, Xu J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study. Lancet 2019; 394(10196):407-418.
- 4.Stern J, Pier J & Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. Seminars in immunopathology 2020; 42(1):5-15.
- 5.McCann JR, Mason SN, Auten RL, et al. Early-Life Intranasal Colonization with Nontypeable Haemophilus influenzae Exacerbates Juvenile Airway Disease in Mice. Infection and immunity 2016; 84(7):2022-2030.
- 6.Peng X, Wu Y, Kong X, et al. Neonatal Streptococcus pneumoniae Pneumonia Induces an Aberrant Airway Smooth Muscle Phenotype and AHR in Mice Model. BioMed research international 2019; 2019(1948519).
- 7.Zaidi SR & Blakey JD. Why are people with asthma susceptible to pneumonia? A review of factors related to upper airway bacteria. Respirology (Carlton, Vic.) 2019; 24(5):423-430.
- 8.Jartti T, Bønnelykke K, Elenius V, et al. Role of viruses in asthma. Seminars in immunopathology 2020; 42(1):61-74.
- 9.Peng D, Shi Y, Pang J, et al. Early-life infection of the airways with Streptococcus pneumoniae exacerbates HDM-induced asthma in a murine model. Cellular immunology 2022; 376(104536).
- 10.Mohammadzadeh I, Rostami A, Darvish S, et al. Exposure to Ascaris lumbricoides infection and risk of childhood asthma in north of Iran. Infection 2019; 47(6):991-999.
- 11.Nieves DJ & Heininger U. Bordetella pertussis. Microbiology spectrum 2016; 4(3).
- 12.Ma L, Caulfield A, Dewan KK, et al. Pertactin-Deficient Bordetella pertussis, Vaccine-Driven Evolution, and Reemergence of Pertussis. Emerging infectious diseases 2021; 27(6):1561-1566.
- 13.Zhang J, Deng J & Yang Y. Pertussis vaccination in Chinese children with increasing reported pertussis cases. The Lancet Infectious diseases 2022; 22(1):21-22.
- 14.Chen S, Wang Y, Li A, et al. Etiologies of Hospitalized Acute Bronchiolitis in Children 2 Years of Age and Younger: A 3 Years' Study During a Pertussis Epidemic. Front Pediatr 2021; 9(621381).
- 15.Wang G, Han D, Jiang Z, et al. Association between early bronchiolitis and the development of childhood asthma: a meta-analysis. BMJ open 2021; 11(5):e043956.
- 16.Capili CR, Hettinger A, Rigelman-Hedberg N, et al. Increased risk of pertussis in patients with asthma. The Journal of allergy and clinical immunology 2012; 129(4):957-963.
- 17.Liu BC, McIntyre P, Kaldor JM, et al. Pertussis in older adults: prospective study of risk factors and morbidity. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2012; 55(11):1450-1456.
- 18.Xie T, Zhong LL, Huang H, et al. [Detection of respiratory pathogens and clinical features in 225 children with acute exacerbation of bronchial asthma]. Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics 2020; 22(11):1198-1203.

19. The Editorial Board, Chinese Journal Pediatrics, et al. Recommendations for the diagnosis and management of bronchial asthma in children (2020). *Chin J Pediatr* 2020; 58(9): 708-717.
20. [20] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. Aug 2005; 26(2):319-338.
21. Borish L & Culp JA. Asthma: a syndrome composed of heterogeneous diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101(1):1-8.
22. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5): 832-836.
23. Martinez FD & Vercelli D. Asthma. *Lancet* 2013; 382(9901):1360-1372.
24. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature medicine* 2012; 18(5):716-725.
25. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992; 326(5):298-304.
26. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major sub-phenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(5):388-395.
27. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011; 128(1):e9-e17.
28. KIND LS & ROESNER L. Enhanced susceptibility of pertussis inoculated mice to pollen extract. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine 1959; 100(4):808-810.
29. Munoz JJ, Peacock MG & Hadlow WJ. Anaphylaxis or so-called encephalopathy in mice sensitized to an antigen with the aid of pertussigen (pertussis toxin). *Infection and immunity* 1987; 55(4):1004-1008.
30. Wiedmeier SE, Chung HT, Cho BH, et al. Murine Responses to Immunization with Pertussis Toxin and Bovine Serum Albumin: I. Mortality Observed after Bovine Albumin Challenges is Due To an Anaphylactic Reaction. *Pediatric Reaction* 1987; 22(3):262-267.
31. Kosecka U, Berin MC & Perdue MH. Pertussis adjuvant prolongs intestinal hypersensitivity. *International archives of allergy and immunology* 1999; 119(3):205-211.
32. Eidelman DH, Bellofiore S & Martin JG. Late airway responses to antigen challenge in sensitized inbred rats. *The American review of respiratory disease* 1988; 137(5):1033-1037.
33. Dong W, Selgrade MK & Gilmour MI. Systematic Administration of Bordetella pertussis Enhances Pulmonary Sensitization to House Dust Mite in Juvenile Rats. *Toxicological Sciences* 2003; 72(1):113-121.
34. Connelly CE, Sun Y & Carbonetti NH. Pertussis toxin exacerbates and prolongs airway inflammatory responses during Bordetella pertussis infection. *Infection and immunity* 2012; 80(12):4317-4332.
35. Chang YS, Kim YK, Jeon SG, et al. Influence of the adjuvants and genetic background on the asthma model using recombinant Der f 2 in mice. *Immune network* 2013; 13(6):295-300.
36. Ennis DP, Cassidy JP & Mahon BP. Prior Bordetella pertussis infection modulates allergen priming and the severity of airway pathology in a murine model of allergic asthma. *Clinical and experimental allergy* 2004; 34(9):1488-1497.
37. Luker KE, Collier JL, Kolodziej EW, et al. Bordetella pertussis tracheal cytotoxin and other muramyl peptides: distinct structure-activity relationships for respiratory epithelial cytopathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1993; 90(6):2365-2369.
38. Capili CR, Hettinger A, Rigelman-Hedberg N, et al. Increased risk of pertussis in patients with asthma. *Allergy Clin Immunol* 2012; 129(4):957-963.
39. Meng Q H, Ding M J, Shi W, et al. Serological investigation of pertussis infection in hospitalized children with pneumonia or asthma [J]. *Journal of Guizhou Medical University* 2017; 42(11):1292-1296.
40. Nagel G, Weinmayr G, Flohr C, et al. Association of pertussis and measles infections and immunizations with asthma and allergic sensitization in ISAAC Phase Two. *Pediatric allergy and immunology* 2012; 23(8):736-745.

- 41.Harju TH, Leinonen M, Nokso-Koivisto J, et al. Pathogenic bacteria and viruses in induced sputum or pharyngeal secretions of adults with stable asthma. *Thorax*, 2006; 61(7):579-584.
- 42.Liu D, Tan Y, Bajinka O, et al. Th17/IL-17 Axis Regulated by Airway Microbes Get Involved in the Development of Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020; 20(4):11.
- 43.Mosley YC, Lu F & HogenEsch H. Differences in innate IFN $\gamma$  and IL-17 responses to *Bordetella pertussis* between BALB/c and C57BL/6 mice: role of  $\gamma\delta$ T cells, NK cells, and dendritic cells. *Immunol Res* 2017; 65(6):1139-1149.
- 44.Ramakrishnan RK, Al Heialy S & Hamid Q. Role of IL-17 in asthma pathogenesis and its implications for the clinic. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13(11):1057-1068.
- Gans MD & Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *paediatr Respir Rev* 2020; 36:118-127.

## Características generales entre los grupos

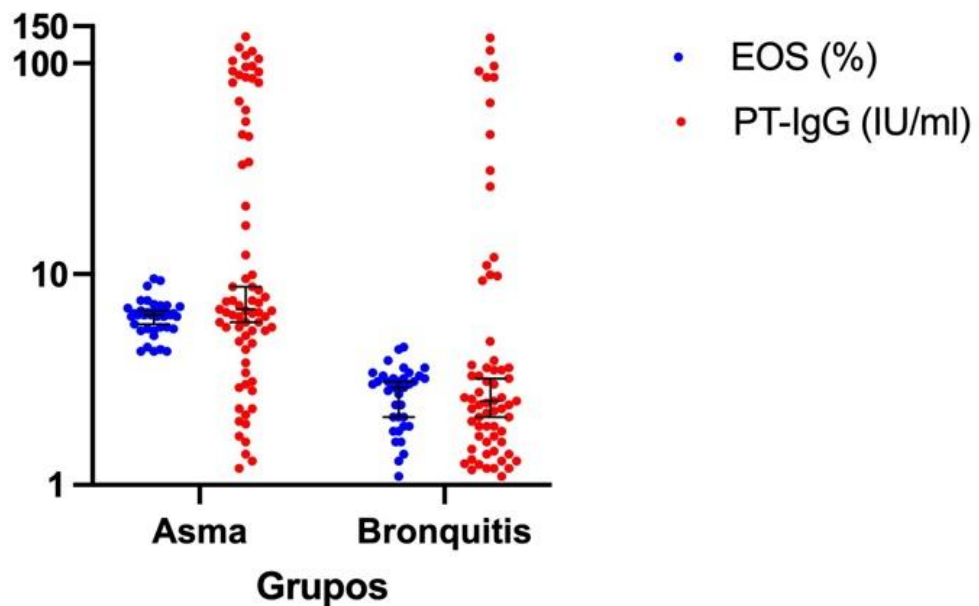


Figura 1. Gráfica de Dispersión de Variables



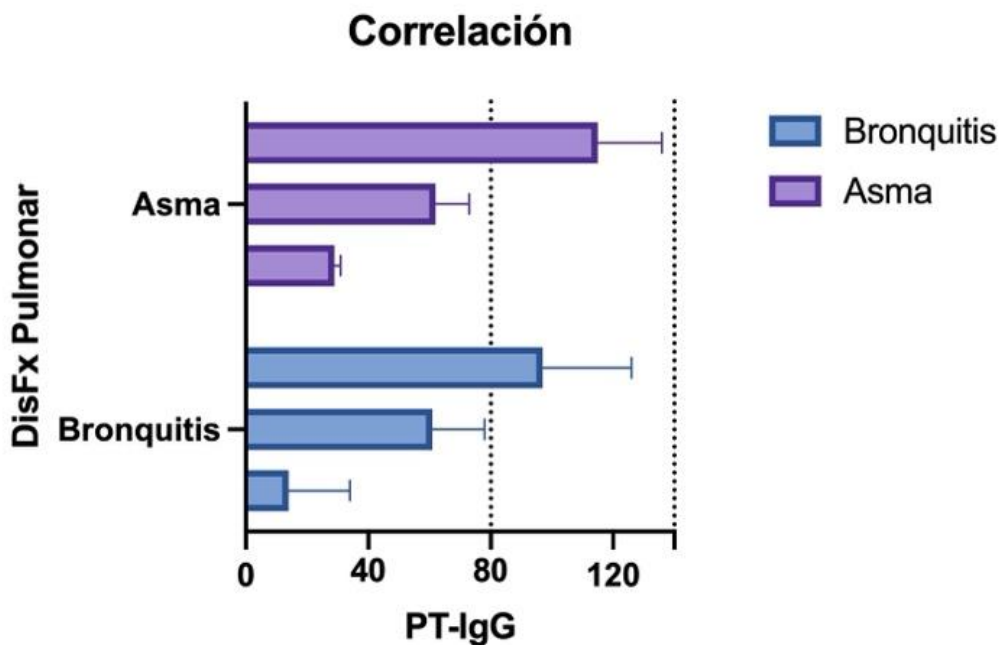


Figura 2. Gráfica de correlación de función pulmonar con concentración de anticuerpos BP

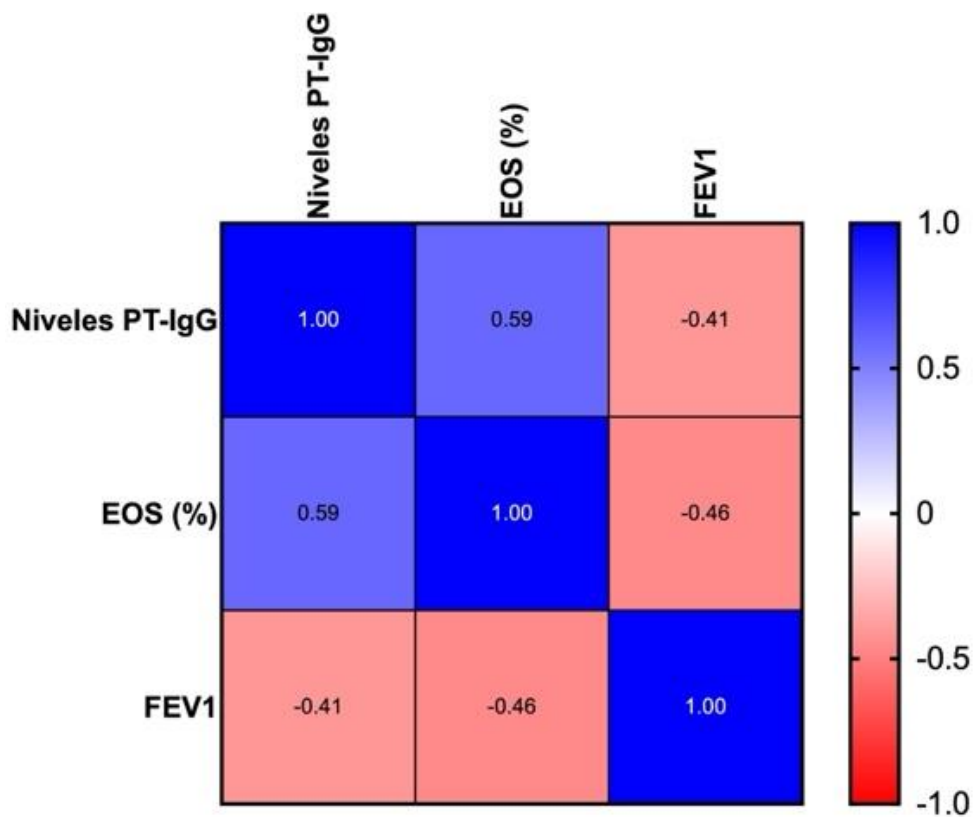


Figura 3. Gráfica de Correlación de Pearson