

Tos convulsa: estudio clínico y de laboratorio de una enfermedad reemergente en lactantes pequeños y adolescentes

Dres. Marelina González Arias*, Patricia Dall'Orso†, Evangelina Cantirán*, Ana Verón‡, Jorge Quian§

Sector Aislamientos. Hospital Pediátrico. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay

Resumen

Introducción: la tos convulsa, enfermedad producida por Bordetella pertussis, fue clásicamente una enfermedad de la niñez.

Desde hace años se reportan cambios en la presentación clínica. Aumentan los casos en adolescentes y adultos jóvenes con cuadros no característicos, y en lactantes pequeños, aún no protegidos por vacuna, algunos graves y mortales.

Según la Organización Mundial de la Salud ocupa el quinto puesto en las causas de muerte prevenibles por vacuna. Para modificar los esquemas de inmunización es importante conocer la epidemiología de cada país.

Esta investigación pretende contribuir a establecer si la tos convulsa sigue presente entre los lactantes hospitalizados en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR).

Material y método: se realizó un estudio observacional, longitudinal y prospectivo desde el 1° de enero al 31 de diciembre del año 2008.

Se incluyeron todos los lactantes menores de 6 meses que ingresaron al CHPR con diagnóstico clínico probable de tos convulsa, acompañado de leucocitosis igual o mayor a 20.000/mm³. Se investigó Bordetella pertussis por técnica de PCR (reacción en cadena de polimerasa).

* Ex Residente de Clínica Pediátrica. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

† Profesora Adjunta de Pediatría. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

‡ Posgrado de Clínica Pediátrica. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

§ Profesor Agregado de Pediatría. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia: Dr. Jorge Quian
Pilcomayo 5163. Montevideo, Uruguay.
Correo electrónico: jorgeq@internet.com.uy
Recibido: 3/6/10.
Aceptado: 27/9/10.

Conflicto de intereses: los autores del artículo declaran que no existen conflicto de intereses.

Resultados: ingresaron al estudio según criterios preestablecidos 26 lactantes.

En diez pacientes se obtuvo PCR positiva. La media de edad fue de 2 meses; la media de tos, 11 días, 6/10 de los niños no estaban inmunizados. En 8/10 había personas con tos en el domicilio.

Conclusiones: se confirma la vigencia de tos convulsa en los lactantes usuarios del sector público. Difundir el problema y discutir nuevas estrategias de vacunación contribuirán al control de esta enfermedad.

Palabras clave: TOS FERINA.

Keywords: WHOOPING COUGH.

Introducción

La tos convulsa, enfermedad producida por *Bordetella pertussis*, fue clásicamente una enfermedad de la niñez, caracterizada por su presentación clínica. La tos en accesos, acompañada generalmente de vómitos, disnea, protrusión lingual y reprise, era el síntoma orientador para el diagnóstico⁽¹⁻⁵⁾.

La introducción de la vacuna hizo que hubiera un dramático descenso de la frecuencia de la enfermedad y los informes epidemiológicos así lo confirmaron^(6,7).

En la década de 1990 y principios de 2000 comenzaron a describirse cambios en la presentación. Hubo un aumento en los casos en adolescentes y adultos jóvenes con cuadros no característicos. Simultáneamente varios reportes alertaron sobre el incremento de los casos en lactantes pequeños, no protegidos todavía por la vacuna, algunas de estas presentaciones de suma gravedad y aun mortales⁽⁸⁻¹³⁾.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, la enfermedad producida por *Bordetella pertussis* ocupa el quinto puesto en las causas de muerte prevenibles por vacuna y, a pesar de la amplia inmunización, se registran entre 20 y 40 millones de casos por año en todo el mundo (90% en países en desarrollo) y se calculan unas 200.000 muertes anuales⁽¹⁴⁾.

La finalidad de las estrategias vacunales es reducir la carga de enfermedad severa y la mortalidad fundamentalmente en los lactantes, siendo este grupo el más vulnerable⁽¹⁵⁾.

Esto ha llevado a que muchos países modificaran sus esquemas de vacunación⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

La aparición de nuevas vacunas *antipertussis acelulares*, con menos reactogenicidad que las de células enteras, ha permitido estrategias como la de vacunar adolescentes, descriptos muchas veces como el principal reservorio y fuente de transmisión de la enfermedad. En otros países se utiliza vacunar a los padres de los recién

nacidos (estrategia cocoon)⁽¹⁹⁻²⁰⁾, ya que se ha visto que en muchas situaciones son estos los responsables del contagio. Estudios de simulación en computación han mostrado que la estrategia más efectiva en relación con costo-beneficio sería la vacunación de adolescentes⁽²¹⁾.

Nuevas estrategias parecen incorporar la vacuna acelular al recién nacido, con buena respuesta inmunológica⁽²²⁾. Pero todos estos esfuerzos revelan la preocupación que existe en la comunidad científica por evitar esta enfermedad, sobre todo en los menores de 3 meses, donde según informes provenientes de Estados Unidos se produce 83% de las muertes relacionadas por pertussis⁽²³⁾.

Para la modificación de los esquemas de vacunación es de importancia conocer la epidemiología de cada país. En un estudio previo se observó en Uruguay que la presencia de la enfermedad es una realidad y que el principal foco contagiante son los adultos jóvenes⁽²⁴⁾. Pero no todas las soluciones son similares para todos los países y es posible que los momentos de los “boosters” sean distintos debido a diferencias en el tamaño de las familias, la disponibilidad de centros de cuidados diurnos y factores de hacinamiento.

Hasta el momento no se han modificado las estrategias de vacunación en el país con respecto a esta enfermedad, por lo que se consideró de valor realizar una nueva investigación.

Objetivo: demostrar la presencia de la enfermedad por *Bordetella pertussis* en la población de menores de 6 meses hospitalizada por infección respiratoria en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR).

Material y método

Se realizó un estudio observacional, longitudinal y prospectivo desde el 1° de enero al 31 de diciembre del año 2008.

Se incluyeron todos los lactantes menores de 6 meses que ingresaron al CHPR con diagnóstico clínico probable

de tos convulsa, acompañado de leucocitosis igual o mayor a 20.000/mm³. El diagnóstico clínico se basó en la presencia de tos de cualquier duración con por lo menos una de las siguientes características: paroxística, que provocó vómitos, con "reprise" o cianosis, apnea o bradicardia, o ambas.

A los que cumplían ese criterio se les realizaba investigación de *Bordetella pertussis* por técnica de PCR (reacción en cadena de polimerasa). La técnica descrita se realizó en el Laboratorio de Biología Molecular de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos, validado internacionalmente para su realización. Se basa en la amplificación de la secuencia IS481 a través de primers.

Se estableció el límite arbitrario de 20.000 leucocitos/mm³, ya que el estudio de PCR fue necesario hacerlo fuera del CHPR y no se contaba con financiación para el mismo.

Se excluyeron los menores de 2 semanas de vida con hipertensión pulmonar persistente, aspiración de meconio, enfermedad de membrana hialina o insuficiencia respiratoria debida a problemas estructurales conocidos.

Se registraron los siguientes datos: edad, sexo, edad gestacional, peso al nacer, alimentación, estado inmunitario a través del certificado esquema de vacunación (CEV), fecha de ingreso y egreso, presentación clínica y radiológica, presencia de complicaciones, características epidemiológicas de los contactos dentro del hogar del caso índice, contacto con tos convulsa.

En todos los casos se obtuvo consentimiento informado.

Resultados

En el período mencionado ingresaron al CHPR 13.206 menores de 15 años.

Menores de 1 año fueron 3.472 (26,3%); con diagnóstico de probable tos convulsa se hospitalizaron 100 lactantes (2,9%) y de ellos ingresaron al estudio según criterios preestablecidos 26 pacientes (26%).

El total de pacientes menores de 1 año hospitalizados con infección respiratoria aguda (IRA) en el año 2008 fueron 1.418.

Las características de los pacientes incluidos se muestran en la tabla 1 y las características clínicas en los que se hizo diagnóstico de infección por *Bordetella pertussis* se muestran en la tabla 2.

En diez pacientes (38,5%) se obtuvo PCR positiva. La media de edad fue de 2 meses, no hubo diferencia en cuanto a sexo; nueve fueron recién nacidos de término, siete estaban bien nutridos.

Un paciente presentó apneas. La media de internación fue de 9,5 días. Ninguno requirió ingreso a centro de cuidados intensivos (CTI).

En ocho pacientes el CEV estaba vigente; 6/10 de los

niños no habían recibido ninguna dosis de vacuna *antipertussis*.

La leucocitosis fue menor de 25.000 en cuatro niños; en dos entre 25.000 y 29.999, en uno mayor de 30.000 y en tres mayor de 40.000 leucocitos/mm³.

En nueve pacientes se constató linfocitosis mayor a 51% e hiperplaquetosis.

La radiografía de tórax fue normal en cinco.

El estudio virológico en secreciones nasofaríngeas fue negativo en 100%. Los lactantes permanecían al cuidado de la madre en todos los casos, la media de edad fue 20 años. En 8/10 existía el antecedente de personas con tos en el domicilio.

Discusión

Este estudio confirma la vigencia de enfermedad por *Bordetella pertussis*, que continúa siendo un problema para los lactantes, tratándose de una enfermedad prevenible por vacunas. Se presenta en general en empujes cada tres a cinco años y se desconoce si estos casos pertenecen o no a un brote⁽²⁵⁾. Se puede establecer que en los años 2002 y 2003 se encontraron casos de pertussis⁽²⁴⁾ y también en el año 2008. El diagnóstico confirmatorio de tos convulsa es difícil; no siempre tienen las características de la tos que se describe en la bibliografía (esos datos son de la época prevacuna y se refieren muchas veces a niños mayores), la coexistencia de un aspirado nasofaríngeo con virus no descarta el diagnóstico y las técnicas como el cultivo son de poca sensibilidad y la PCR es costosa y no se realiza en el hospital. Por lo que es lícito plantear que el número de casos probablemente sea mayor. Como se aprecia en las tablas, la edad media de los lactantes con PCR positiva fue de 2 meses, edad en la que recién comienza el programa de vacunas con componente pertussis; seis de los diez casos no tenían ninguna dosis de la vacuna, tres tenían una dosis, y solo un paciente recibió dos dosis.

Establecer qué lugar ocupa la tos convulsa entre los niños hospitalizados tiene limitaciones. Existen dos tipos de dificultades. En primer término clínicas, ya que se han reportado presentaciones en forma de apneas, bradicardia y cianosis, sin la tos característica fundamentalmente cuando están más cerca del período neonatal⁽²⁶⁾. Esto plantea la necesidad de considerar esta enfermedad como diagnóstico diferencial de otras patologías. La otra dificultad es la confirmación de laboratorio; la disponibilidad de técnicas como el cultivo que no es sencillo y la PCR que requiere laboratorios de tecnología elevada no siempre es posible.

Probablemente el número de lactantes afectados por la enfermedad que requirieron hospitalización sea mayor al descrito. En efecto, en la investigación se puso como

Tabla 1. Total de niños estudiados, PCR (+) versus PCR (-). Características de los niños hospitalizados

	PCR (+) n = 10	PCR (-) n = 16
Edad en meses media (rango)	2 (1 - 6)	3,2 (1 - 6)
Sexo		
Femenino	6	11
Masculino	4	5
Edad gestacional:		
Término	9	13
Pretérmino	1	3
Estado nutricional:		
Bien nutrido	7	16
Desnutrición	3	0
Días de internación	9,5	5
Media (rango)	(2 - 31)	(1 - 8) p=0,2
Pase a cuidados intensivos	0	1
Fallecidos	0	0

*PCR: reacción en cadena de polimerasa (+)positiva (-)negativa

Tabla 2. *Bordetella pertussis* diagnosticada por PCR. Características clínicas de niños hospitalizados

	n = 10
Tos paroxística	10
emetizante	9
cianozante	7
reprise	7
Ausencia de polipnea	8
Apirexia	8
CEV vigente	8
Dosis DTP	
1	3
2	1
Ninguna	6
Linfocitosis > 51%	9
Plaquetas > 450.000	9
ANF diagnóstico negativo	10
Radiografía de tórax normal	5
Adultos con tos	8

PCR: reacción en cadena de polimerasa
CEV: certificado de esquema de vacunación
DTP: difteria, tétanos, pertussis
ANF: aspirado nasofaríngeo

límite el número de 20.000 leucocitos/mm³. Si bien se menciona que la enfermedad cursa con leucocitosis elevada a predominio de linfocitos, esto está lejos de ser absoluto. En un trabajo previo⁽²⁴⁾, 40% de los pacientes diagnosticados tenía menos de 15.000 leucocitos/mm³.

Se ha mencionado que la leucocitosis muy elevada es un factor de gravedad y varios estudios parecen confirmarlo^(27,28). En la presente investigación tres niños tuvieron más de 40.000 leucocitos/mm³ y pese a ello tuvieron buena evolución. Hay dos características clínicas a destacar; en general los pacientes con infección por *Bordetella pertussis* no presentan polipnea fuera de los episodios de tos y muchos cursan en apirexia. Ocho de los diez pacientes tuvieron esta presentación.

En un estudio retrospectivo, Guinto y colaboradores encontraron que sus pacientes con enfermedad por *Bordetella pertussis* no tenían taquipnea, comparados con los que tenían diagnóstico de sospecha, pero luego se comprobó que tenían otras enfermedades⁽²⁹⁾. En esta serie, al igual que en otras de la región, una característica de la enfermedad fue la duración prolongada de la tos con una media de 11 días y constituye un dato anamnéstico de valor⁽³⁰⁾. La media de días de internación fue de 9,2, algo mayor a datos recientes de hospitalizaciones en países desarrollados⁽³¹⁾. Los diez casos confirmados tenían tests rápidos para determinación de virus negativo, elemento este sugestivo de la enfermedad cuando no se dispone de

PCR. Pero se debe recordar que la coinfección, sobre todo con VRS, existe^(32,33).

La media de edad de los pacientes fue de dos meses; antes de esta edad no están protegidos por vacuna y a su vez es un elemento mayor de gravedad.

En ocho de los diez casos confirmados se constató la presencia de contactos intradomiciliarios con tos. Es importante que los equipos de salud que asisten a adolescentes y adultos jóvenes estén atentos a cuadros respiratorios prolongados o no característicos, ya que se ha demostrado que ellos constituyen la fuente principal de contagio. Pese a la alta cobertura de vacunación que tienen los niños uruguayos (más de 95%, datos aportados por la Comisión Honoraria de la Lucha Antituberculosa, que en Uruguay se encarga del control de las vacunas), la tos convulsa, enfermedad prevenible por vacunas, no ha podido ser controlada con las políticas de vacunación como las que se desarrollan en el país.

Eliminar la enfermedad causada por *Bordetella pertussis* es más difícil que otras enfermedades prevenibles. Para ello contribuyen varios factores. La enfermedad típica es muy contagiosa y los individuos infectados permanecen contagiantes por varias semanas. Los casos moderados en individuos con algo de inmunidad (adolescentes o adultos jóvenes vacunados en la infancia) pueden tener un período más corto de contagiosidad, pero contribuyen a diseminar la enfermedad debido a que en general no son reconocidos⁽³⁴⁾.

Optimizar el control de la infección y ofrecer protección adecuada a los lactantes pequeños implica mantener la inmunidad contra *Bordetella pertussis* en niños mayores y adultos. Al igual que en otros países desarrollados y en vías de desarrollo, la discusión y eventual aplicación de nuevas estrategias de inmunización deberían ser consideradas si se aspira a lograr un efectivo control de la enfermedad.

Si bien los casos demostrados en este estudio son solamente diez, los autores consideran que es necesario implementar políticas que permitan realizar las técnicas adecuadas que confirmen el diagnóstico, ya que al igual que en otros países, en tanto se mantenga el actual certificado de vacunación, la tos convulsa será un problema que puede ser grave y mortal para los lactantes pequeños.

Summary

Introduction: pertussis or whooping cough, a disease caused by *Bordetella pertussis*, was typically a children's disease.

Changes in the clinical presentation have been reported for years.

There are more cases in adolescents and young adults with non-typical symptoms, as well as in small infants,

who are still not protected by vaccines, some of them serious and lethal.

According to the World Health Organization, it ranks fifth in the vaccine preventable causes of death. In order to modify immunization plans it is important to learn about epidemiology in each country.

The present research aims to contribute to find out whether pertussis is still present among hospitalized infants at the Pereira Rossel Hospital Center.

Method: we conducted an observational, longitudinal and prospective study from January 1 through December 31, 2008. All infants under 6 months admitted to the Pereira Rossel Hospital Center, who had a clinical diagnosis suspicious of pertussis were included in the study, when accompanied leukocytosis equal to or over 20.000/mm³. We studied *Bordetella pertussis* through the polymerase chain reaction technique (PCR).

Results: according to the previously defined criteria, 26 infants were included in the study.

PCR was found positive in ten patients. Average age was 2 months, average cough was 11 days, 6/10 children had not been immunized. In 8/10 cases there were coughing people in their domicile.

Conclusions: we confirm the existence of pertussis in infants who are users of the public sector. We need to disseminate the problem and discuss new vaccine strategies that contribute to controlling the disease.

Résumé

Introduction: la vitrification est une technique de cryoconservation des dénommées « rapides ». En comparaison avec les processus traditionnels de congélation lente, la stratégie de vitrification permet d'éliminer totalement la formation de cristaux aussi bien au niveau intracellulaire qu'extracellulaire. Elle permet de mettre les cellules directement dans le cryoprotecteur et de les submerger dans du N₂ liquide. Son application dans le monde a augmenté de façon exponentielle et elle peut être appliquée aussi bien à des ovocytes qu'à des embryons quelque soit l'étape à laquelle ils sont.

Objectifs: révision de la technique de vitrification et de présentation de l'expérience de deux années, au Centre Ibéro-américain de Reproduction Assistée, la première en Uruguay.

Matériel et méthode: on a inclus 17 patientes dont les embryons on a vitrifié et dévitrifié. On a utilisé la méthode commerciale Cryotop avec les solutions de vitrification de Kitazato

Résultats: avec une moyenne d'embryons vitrifiés de 2,71 (±0,69) par patiente, le taux de survie globale des embryons après la dévitrification a été de 93,4%. Avec une moyenne d'embryons transférés de 2,41 (±0,62), le taux

final de grossesse a été de 47,1%. L'âge des patientes auquel on réussit une grossesse est inférieur (moyenne 30,0±2,51) que celui de celles chez lesquelles on ne réussit pas.

Conclusions: la vitrification comme méthode de cryopréservation se montre prometteur et est un bon substitut des techniques de congélation lentes, dû à son taux élevé de réussite, sa fiabilité et la rapidité d'exécution, avec des résultats reproductibles.

Resumo

Introdução: a coqueluche, doença causada pela Bordetella pertussis, era uma doença clássica da infância.

Há algum tempo estão sendo descritos casos com uma apresentação clínica diferente. Observa-se um aumento do número de casos em adolescentes e adultos jovens com quadros não característicos e lactantes pequenos, ainda não imunizados por vacinação, alguns graves e letais. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde a coqueluche é a quinta causa de morte evitável por vacinação. É necessário conhecer a epidemiologia em cada país para modificar os esquemas de vacinação.

Esta pesquisa visa contribuir a investigar a incidência de coqueluche entre lactantes internados no Centro Hospitalar Pereira Rossell (CHPR).

Material e método: realizou-se um estudo observacional, longitudinal e prospectivo no período 1º de janeiro – 31 de dezembro de 2008.

Foram incluídos todos os lactantes com menos de 6 meses internados no CHPR com diagnóstico clínico provável de coqueluche, com leucocitose igual ou maior a 20.000/mm³. A técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase) foi utilizada para detectar a presença de Bordetella pertussis.

Resultados: Foram incluídos 26 lactantes segundo os critérios estabelecidos. Dez pacientes tiveram PCR positiva. A idade média foi 2 meses; o período médio com tosse foi de 11 dias, 6/10 das crianças não estavam imunizadas. Em 8/10 casos se detectou a presença de uma pessoa da família com tosse.

Conclusões: Confirmou-se a presença de coqueluche em lactantes usuários dos serviços de saúde públicos. A difusão do problema e a discussão de novas estratégias de vacinação contribuirão para o controle da doença.

Bibliografía

1. **Cherry JD, Brunei PA, Golden GS, Karzon DT.** Report of the Task Force on Pertussis and Pertussis Immunization, 1988. *Pediatrics* 1988; 81(6): 939-84.
2. **Cherry JD.** Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(4): 361-2.
3. **Jenkinson D.** Natural course of 500 consecutive cases of whooping cough: a general practice population study. *BMJ* 1995; 310(6975): 299-302.
4. **Deen JL, Mink CA, Cherry JD, Christenson PD, Pineda EF, Lewis K, et al.** Household contacts study of Bordetella pertussis infections. *Clin Infect Dis* 1995; 21(5): 1211-9.
5. **Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry J.** Clinical findings in Bordetella pertussis infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics* 1997; 100(6): e10.
6. **Bigard K.** Chapter 1: Background. In: Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the control of pertussis outbreaks. Atlanta: Department of Health and Human Services, 2000: 1.1-1.10.
7. **Bass JW, Wittler RR.** Return of epidemic pertussis in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13(5): 343-5.
8. **Beiter A, Lewis K, Pineda EF, Cherry JD.** Unrecognized maternal peripartum pertussis with subsequent fatal neonatal pertussis. *Obstet Gynecol* 1993; 82(4 Pt 2 Suppl): 691-3.
9. **Donoso A, Wegner A, León J, Ramírez M, Carrasco J.** Coqueluche en niños menores de seis meses de vida. *Rev Chil Pediatr* 2001; 72(4): 334-9.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis deaths; United States, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51(28): 616-8.
11. **Crowcroft NS, Andrews N, Rooney C, Brisson M, Miller E.** Deaths from pertussis are underestimated in England. *Arch Dis Child* 2002; 86(5): 336-8.
12. **Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, Murphy TV.** Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(7): 628-33.
13. **Falcon M, Rafael M, García C, Fergie J, Purcell K.** Increasing infant pertussis hospitalization and mortality in South Texas, 1996 to 2006. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(3): 265-7.
14. **World Health Organization.** Challenges in global immunization and the Global Immunization Vision and Strategy 2006-2015. *Wkly Epidemiol Rec* 2006; 81(19): 190-5.
15. **World Health Organization.** Meeting of the Strategy Advisory Group of Experts on immunization, October 2009: conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84(50): 517-32.
16. **Ulloa-Gutiérrez R, Hernández D, Mezerville M, Ávila-Agüero M.** Bordetella pertussis en Latinoamérica: ¿estamos reconociendo el problema? *An Pediatr (Barc)* 2008; 69(3): 197-9.
17. **Centers for Disease Control and Prevention.** Use of mass Tdap vaccination to control an outbreak of pertussis in a high school-Cook County, Illinois, September 2006-January 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57(29): 796-9.
18. **Kandola K, Lea A, White W, Santos M.** A comparison of pertussis rates in the Northwest Territories: pre and postcellular vaccine introduction in children and adolescents. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005; 16(5): 271-4.
19. **Healy CM, Rench MA, Castagnini LA, Baker CJ.** Pertussis immunization in a high-risk postpartum population. *Vaccine* 2009; 27(41): 5599-602.
20. **Nieto J, Luciani K, Montesdeoca A, Mateos M, Estripeaut D.** Hospitalizaciones por Bordetella Pertussis: experiencia del Hospital del Niño de Panamá, período 2001-2008. *An Pediatr (Barc)* 2010; 72(3): 172-8.
21. **Van Rie A, Hethcote H.** Adolescent and adult pertussis vaccination: computer simulations of five new strategies. *Vaccine* 2004; 22(23-24): 3154-65.
22. **Wood N, McIntyre P, Marshall H, Robertson D.** Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody

- responses by two months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(3): 209-15.
23. **Murphy TV, Slade BA, Broder KR, Kretsinger K, Tiwari T, Joyce PM, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention.** Prevention of pertussis, tetanus and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008; 57(RR-4): 1-51.
 24. **Quian J, Cerisola A, Russomano F, Fernández A, Cappeta M, Uriarte R, et al.** Infecciones por *Bordetella Pertussis* en niños menores de un año hospitalizados y sus contactos del hogar. *Arch Pediatr Urug* 2006; 77(3): 229-36.
 25. **Hewlett E.** *Bordetella* species. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York. Churchill Livingstone, 1995: 2078-84.
 26. **Hoppe JE.** Neonatal pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(3): 244-7.
 27. **Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, Gal AA, Langston C, Tatti KM, et al.** Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clin Infect Dis* 2008; 47(3): 328-38.
 28. **Doucet-Populaire F, Bourgeois N, Charara O, Bellaïche M, Richardin F, Salomon JL, et al.** Utilisation en routine de l'amplification génique pour le diagnostic de coqueluche chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie* 2002; 9(11): 1145-52.
 29. **Guinto-Ocampo H, Bennett JE, Attia MW.** Predicting pertussis in infants. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24(1): 16-20.
 30. **Specht M von, Grenon S, Tagliaferri P, López O, Regueira M, Fosatti S, et al.** Tos convulsa: características clínico-epidemiológicas de 20 casos confirmados atendidos en el Hospital Pediátrico de la Provincia de Misiones. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(5): 449-52.
 31. **de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, Verbakel JM, Peeters MF, Heuvelman CJ.** Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis* 2010; 50(10): 1339-45.
 32. **Quian J, Cerisola A, Fernández A, Russomano F.** Infecciones respiratorias bajas mixtas por *Bordetella Pertussis* y virus. *Arch Pediatr Urug* 2003; 74(4): 278-81.
 33. **Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, Spicer L, Britto J, Mok Q, et al.** Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child* 2003; 88(9): 802-6.
 34. **Carlsson RM, Trollfors B.** Control of pertussis-lessons learnt from a 10-year surveillance programme in Sweden. *Vaccine* 2009; 27(42): 5709-18.