

Tos convulsa: brote epidémico 2011-2012, Hospital Las Piedras.

Características clínico-evolutivas de los pacientes hospitalizados

Carina Almada*, Pamela Mara†, Virginia Perdomo‡, Jimena Belo†, Hilda De Salterain*,
Esteban Da Silva§, Alicia Montano¶, Gustavo Giachetto**

Resumen

Introducción: la tos convulsa es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda debida a Bordetella pertussis y Bordetella parapertussis. Factores de mal pronóstico son edad menor a 6 meses, hiperleucocitosis, coinfección bacteriana. En Uruguay, desde la incorporación de la vacuna antipertussis en 1963, disminuyeron significativamente las notificaciones con comportamiento endémico con brotes. En el 2011, luego del fallecimiento de dos niños con tos convulsa, se registró un aumento de casos en el Hospital Las Piedras (HLP).

Objetivo: describir las características clínico-evolutivas de los niños hospitalizados por tos convulsa en el HLP entre el 1º de agosto de 2011 y el 30 de abril de 2012.

Material y método: estudio descriptivo, prospectivo, de los niños hospitalizados por tos convulsa. La confirmación se realizó por reacción en cadena de polimerasa (PCR) en secreciones respiratorias. Se analizan variables epidemiológicas, características clínicas y evolutivas.

Resultados: se hospitalizaron 41 niños con tos convulsa confirmada (6,4%); 48,8% fueron menores de 6 meses. Diez fueron derivados a centros de tratamiento intensivo (CTI), ocho de ellos menores de 6 meses; dos fallecieron. Tuvieron contacto con casos confirmados 10% y con casos sospechosos 51%. Presentaron leucocitosis > 20.000 cel/mm³, 39%. En tres casos existió coinfección con adenovirus.

Discusión y conclusiones: el brote de tos convulsa comenzó en 2011, siendo el HLP el centro que alertó su inicio y registró la tasa más elevada de hospitalización. Las características clínico-evolutivas de los niños afectados son similares a las descritas en la región. Su abordaje requiere accesibilidad a nuevas herramientas diagnósticas de biología molecular. Para el control y la prevención se requiere reforzar las estrategias de vacunación.

Palabras clave: TOS FERINA
BROTOS DE ENFERMEDADES

Key words: WHOOPING COUGH
DISEASE OUTBREAKS

* Pediatra. Integrante de UDA Pediátrica. Hospital Las Piedras. ASSE-Universidad de la República, Uruguay.

† Ex Residente de Pediatría de UDA Pediátrica. Hospital Las Piedras. ASSE-Universidad de la República, Uruguay.

‡ Prof. Adj. de Clínica Pediátrica. UDA Pediátrica. Hospital Las Piedras. ASSE-Universidad de la República. Uruguay.

§ Pediatra. Jefe de Emergencia Pediátrica Hospital Las Piedras. Canelones, Uruguay.

¶ Prof. de Pediatría. Responsable de UDA Pediátrica. Hospital Las Piedras. ASSE-Universidad de la República, Uruguay.

** Prof. de Clínica Pediátrica. Departamento de Pediatría. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

Correspondencia: Dra. Virginia Perdomo. UDA Pediátrica - Hospital Las Piedras, Canelones, Uruguay. Correo electrónico: vnaranja5@gmail.com

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Recibido: 28/7/15

Aceptado: 19/8/15

Introducción

La primera mención de la enfermedad se encuentra en *El espejo de la salud* de Moulton, en 1540, y la epidemia más antigua fue descrita por Guillermo de Baillou (1538-1616) en París, el verano de 1578, denominándola *tussus quintina*⁽¹⁾.

La tos convulsa es una enfermedad infecciosa respiratoria, aguda, con alta transmisibilidad. Reconoce como etiología a *Bordetella pertussis* y en menor medida a *Bordetella parapertussis*.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud se producen entre 20 y 40 millones de casos al año (90% en países en desarrollo) y una mortalidad estimada de 200.000 a 400.000 personas cada año, principalmente niños. A pesar de las altas coberturas de inmunización en los diferentes países, continúa siendo hoy día un importante problema de salud pública mundial⁽²⁻⁴⁾. La incorporación de la vacuna antipertussis en los años 50 ha disminuido significativamente la incidencia de esta enfermedad⁽⁵⁾. Sin embargo, en la década de 1990 comenzó a producirse un cambio en la epidemiología de la enfermedad con un aumento en el número de casos.

En Uruguay, a partir de la incorporación de la vacuna para la tos convulsa en el año 1963, se apreció una disminución en el número de casos notificados, registrándose posteriormente un comportamiento endemo-epidémico con brotes cada tres a cuatro años. En los países de la región se viene reportando desde el año 2010 un aumento en el número de casos de tos convulsa luego del marcado descenso observado durante el año 2009⁽⁶⁾.

En Uruguay, el último aumento en el número de casos se identificó en el año 2008, con un posterior descenso durante 2009 y principios de 2010, observándose a partir de allí una tendencia al ascenso con una tasa de incidencia máxima durante la semana epidemiológica 48 del año 2011, que alcanzó una tasa de 213.3 por 100.000 habitantes. En todo el período los menores de 1 año representaron el 70% de las notificaciones, la mayoría menores de 6 meses⁽⁷⁾.

La reemergencia de esta enfermedad probablemente se vincula con la pérdida de inmunidad por la vacuna con el paso de los años y a la ausencia de refuerzo natural por el descenso marcado de la patología, siendo entonces los adolescentes y adultos jóvenes quienes contraen la enfermedad y la contagian a los susceptibles, sobre todo lactantes pequeños no inmunizados^(2,3,8,9).

En el año 2011 en el HLP se registraron los primeros casos que alertaron sobre la situación epidemiológica en el país, por lo cual se inició la recolección de datos que se presentan en este trabajo, en el cual se determina la incidencia de tos convulsa en los ingresos hospitalarios, se

señala la gravedad de los casos que requirieron internaciones en CTI, y procedimientos terapéuticos no habituales como exanguinotransfusión y fallecimientos.

Objetivo

Describir las características clínicas, paraclínicas y evolutivas de los casos de tos convulsa en los niños ingresados al HLP en el período comprendido entre el 1° de agosto de 2011 y el 30 de abril de 2012.

Material y método

Se diseñó un estudio prospectivo, descriptivo, en el que se incluyeron todos los menores de 15 años con diagnóstico confirmado de tos convulsa que ingresaron al HLP en el período 1° de agosto de 2011 al 30 de abril de 2012.

Para la definición de caso se adoptaron los criterios definidos por el Ministerio de Salud Pública⁽¹⁰⁾.

Caso sospechoso: toda persona que presenta tos persistente de al menos 14 días de duración o tos de cualquier duración que sea paroxística o se acompañe de uno o más de los siguientes síntomas o signos: estridor o reprise inspiratorio, vómito luego de la tos, apnea, cianosis, convulsiones, antecedente de contacto con caso sospechoso, sin otra causa que lo explique.

Caso confirmado: todo caso sospechoso que presente cultivo positivo para *B. pertussis*, PCR positivo para *B. pertussis* o *B. parapertussis* o asociación epidemiológica con un caso confirmado.

Contacto: todo individuo conviviente en el domicilio del caso, contacto estrecho durante un período prolongado de tiempo, o contacto directo con secreciones respiratorias del caso sin utilizar medidas de barrera.

La identificación de *B. pertussis* y *B. parapertussis* se realizó mediante la búsqueda de ácido nucleico utilizando PCR en muestras de secreciones respiratorias obtenidas mediante aspirado nasofaríngeo (ANF). La PCR fue realizada en el Laboratorio de Biología Molecular del Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) utilizando el kit comercial Speed oligo®, con una sensibilidad de 97% y especificidad de 100%.

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, etiología (*B. pertussis*, *B. parapertussis*), coinfección viral, inmunización (número de dosis de vacuna pentavalente), manifestaciones clínicas: tos catarral, tos con rubicundez facial, tos cianosante, tos paroxística, estridor, polipnea entre accesos, fiebre, apneas, noción de contacto, antecedentes ambientales (tabaquismo, cohabitación, colecho, guardería), leucocitosis (>20.000 cel/mm³) y evolución (derivaciones a CTI, y fallecimientos). Se analizó la distribución de casos por semana epidemiológica (SEPI).

Tabla 1. Características clínicas y evolutivas de los niños hospitalizados con tos convulsa. Hospital Las Piedras (1/8/2011 al 30/4/2012). Distribución etaria (n=41).

Edad (meses)	FA	FR
<1	3	7,3
1 a 5	17	41,5
6 a 11	7	17
12 a 23	9	22
24 a 3	5	12,2

Para el estudio de la coinfección viral se buscaron antígenos de adenovirus, influenza A y B y virus respiratorio sincicial (VRS) en muestras obtenidas por ANF por inmunocromatografía.

Normas éticas

El protocolo fue aprobado por la Dirección del HLP. Se conservó el anonimato y la confidencialidad de los datos.

Estadística

Para el registro de las variables se utilizó un formulario precodificado elaborado por los autores.

Las variables cualitativas se expresaron en rango, media y mediana, y las cuantitativas en frecuencias absolutas y relativas.

Resultados

En el período estudiado fueron hospitalizados 643 menores de 15 años, se confirmó el diagnóstico de tos convulsa en 41 casos (6,4%), 23 niñas y 18 niños. Se diagnosticó infección por *B. pertussis* en 35 niños (85%) y por *B. paraptussis* en 6 niños (15%).

En la tabla 1 se muestra la distribución etaria de los casos. El 48,8% eran menores de 6 meses.

En cuanto a la distribución por SEPI, 37 casos (90%) se diagnosticaron entre la semana 39 del 2011 y la 6 del 2012. El primer fallecimiento se produjo en la semana 31. Los resultados se muestran en la tabla 2.

El síntoma más frecuente fue la tos paroxística (80,5%). Las manifestaciones clínicas se muestran en la tabla 3.

En cuanto a los antecedentes ambientales presentaron tabaquismo 56% (n=23), cohabitación 71% (n=29), colecho 32% (n=13) y asistencia a guardería 12% (n=5).

Presentaron noción de contacto 61% (n=25), 10% (n=4) con caso confirmado y 51% (n=21) con casos sospechosos.

Tabla 2. Características clínicas y evolutivas de los niños hospitalizados con tos convulsa. Hospital Las Piedras (1/8/2011 al 30/4/2012). Distribución de casos por semana epidemiológica (n=41).

Semana epidemiológica	Casos diagnosticados (n)	Derivaciones a CTI (n)	Muertes (n)
31-34	1	1	1
35-38	0	0	0
39-42	3	1	0
43-46	16	6	1
47-50	4	1	0
51-02	6	1	0
03-06	8	0	0
07-10	0	0	0
11-14	0	0	0
15-18	3	0	0
Total	41	10	2

Se realizó búsqueda de antígenos virales en 27 de los 41 niños; en tres se identificaron antígenos de adenovirus y en el resto la búsqueda fue negativa.

Se conoció la cobertura vacunal en 40 de los 41 niños con tos convulsa. De los 21 pacientes mayores de 6 meses, 10 presentaban el certificado esquema de vacunación (CEV) no vigente. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Fueron trasladados a CTI 10 de los 41 niños (22%); ocho menores de 6 meses, con un rango de edad entre 14 días y 22 meses, siendo la media de edad de 4,6 meses y la mediana de 1 mes.

Los motivos de ingreso a CTI fueron: insuficiencia respiratoria (n=4), velocidad de ascenso de la leucocitosis mayor a 1.000 cel/mm³/hora (n=3), menores de 1 mes (n=2), convulsión (n=1).

Fallecieron los dos recién nacidos (5%), ambos con hipertensión pulmonar severa, refractaria al tratamiento.

En la tabla 5 se relaciona el recuento leucocitario con la necesidad de cuidado intensivo y muerte.

Discusión

En este estudio se utilizó PCR como prueba de confirmación diagnóstica. Si bien clásicamente el cultivo ha sido considerado el *gold standard*, su sensibilidad es baja, <25%, debido en parte a las condiciones de la toma de muestra y la rapidez en la siembra, además del

Tabla 3. Características clínicas y evolutivas de los niños hospitalizados con tos convulsa. Hospital Las Piedras (1/8/2011 al 30/04/2012). Manifestaciones clínicas (n=41).

Manifestaciones clínicas	FA	FR
Tos paroxística	33	80,5
Tos catarral	20	48,8
Tos con cianosis	17	41,5
Fiebre	12	29,3
Polipnea	4	9,8
Apnea	2	4,8
Convulsión	1	2,4

lento crecimiento del microorganismo (7-14 días)⁽³⁾. El desarrollo de técnicas de biología molecular en la década de 1990, con elevada especificidad y sensibilidad, han ido sustituyéndolo⁽¹¹⁾.

Este estudio fue realizado en el HLP, que pertenece a la Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE), ubicado en el área metropolitana del departamento de Canelones y que asiste a un número de 43.000 usuarios.

Se trata de la descripción de los primeros casos de tos convulsa confirmada en los pacientes hospitalizados al inicio del brote epidemiológico registrado en el año 2011. Al finalizar ese año se notificaron 630 casos al MSP, con un pico máximo de notificaciones en la semana epidemiológica 44⁽¹²⁾.

Si bien fue a partir de la semana 34 que se produjo un aumento en el número de notificaciones al MSP, nuestro trabajo se inicia en la semana 31 con la notificación del primer caso y el fallecimiento por tos convulsa en un recién nacido, lo cual no solo alertó del comienzo del brote epidemiológico, sino también del comportamiento agresivo de la enfermedad. La mayor parte de los casos ocurrieron en el mismo período en que el MSP recibió el mayor número de notificaciones a nivel nacional⁽¹²⁾.

Es de destacar que también en este trabajo el diagnóstico de tos convulsa se encuentra subestimado, ya que no se incluyeron los casos sospechosos hospitalizados con PCR negativo, ni aquellos en los que por motivos de accesibilidad no se realizó dicho procedimiento. Independientemente de esto, la frecuencia de hospitalización fue significativamente superior a la hallada en otros trabajos. En el CHPR, centro de referencia nacional, el porcentaje de ingresos hospitalarios por probable tos convulsa, en el período del 1° de enero al 31 de diciembre del 2012, fue de 1,5%⁽¹³⁾.

Tabla 4. Características clínicas y evolutivas de los niños hospitalizados con tos convulsa. Hospital Las Piedras (1/8/2011 al 30/4/2012). Cobertura vacunal (n=40).

Edad (meses)	CEV vigente n/total	CEV no vigente n/total
<2	8	0
2-3	5	1
4-5	3	2
6-14	5	5
≥15 m	6	5
Total	27	13

Tabla 5. Características clínicas y evolutivas de los niños hospitalizados con tos convulsa. Hospital Las Piedras (1/8/2011 al 30/4/2012). Relación entre recuento leucocitario y evolución (n=10).

Leucocitosis (x 10 ³ cel/mm ³)	UCI n/total	Muerte n/total
<20	3	0
20-29.999	2	1
30-39.999	1	1
> 40	4	0
Total	10	2

Esta situación epidemiológica también fue observada a nivel regional. En Argentina, según la vigilancia clínica en relación con los últimos cinco años, se comprueba que durante todo el 2011 los casos notificados se encontraron por encima de lo esperado, con aumento de casos fatales superior a años previos, concentrado en los lactantes menores de 4 meses de edad⁽¹⁴⁾.

Si bien se han evidenciado brotes epidémicos cada tres a cuatro años (el anterior en nuestro país fue en el 2008 con un número de casos totales de 123 a diciembre de ese año), en este brote además del aumento importante en el número de notificaciones respecto a años anteriores, se constató un cambio en la presentación clínica con aumento de la gravedad medida en términos de ingresos a CTI y mortalidad, esto fue especialmente importante para lactantes pequeños⁽¹²⁾. En Chile, donde la mortalidad por tos convulsa es de 6 a 9 lactantes, en el 2011 se registraron 13 fallecimientos de lactantes menores de 6 meses⁽¹⁵⁾.

Al igual que lo observado en otras series, la mayoría de los niños eran menores de 1 año, y prácticamente la mitad menores de 6 meses. Este grupo es identificado como el de mayor vulnerabilidad por no tener una inmunización completa debido a su edad (menos de tres dosis) y el subdiagnóstico debido a la ausencia de síntomas característicos de la enfermedad⁽¹⁵⁾.

Las manifestaciones clínicas observadas coinciden con las clásicamente descritas. Esto refuerza la vigencia de la definición de caso clínico habitualmente utilizada así como la necesidad de contemplar otras formas de presentación como la apnea en los niños más pequeños^(10,16).

Se destaca la elevada frecuencia de factores de riesgo ambientales comunes a otras infecciones respiratorias, como la cohabitación, la presencia de fumadores en domicilio y el colecho. La cohabitación fue el factor de riesgo más frecuente, favoreciendo la transmisibilidad de la enfermedad. La asociación con infección viral ha sido descrita en otros trabajos⁽¹¹⁾. En este caso en tres niños se identificó coinfección con adenovirus.

En esta serie una elevada proporción de los casos requirió ingreso a terapia intensiva. Datos similares fueron comunicados en la serie publicada del CHPR con 22% de derivaciones a CTI con una media de edad de 2 meses⁽¹³⁾.

La hiperleucocitosis se asocia con una evolución más grave. En el estudio de Pierce y colaboradores se describe la hiperleucocitosis mayor a 100.000/mm³ como un factor independiente para un resultado fatal. Si bien en otros estudios no se ha encontrado un valor absoluto del recuento leucocitario que prediga una evolución fatal, la gran mayoría de los resultados que devinieron en fallecimiento cursaron con cifras de leucocitosis muy elevadas⁽¹⁵⁾. Desde el punto de vista fisiopatológico la hiperleucocitosis extrema podría contribuir como factor mecánico (por formación de trombos leucocitoclásticos) para el desarrollo de hipertensión pulmonar que lleva al shock cardiogénico y muerte del paciente^(15,17). En esta serie también se observa una asociación entre hiperleucocitosis y gravedad. La mayoría de los niños que requirieron ingreso a CTI tenían leucocitosis mayores a 20.000 cel/mm³. Los dos niños que fallecieron inicialmente presentaron recuentos iniciales mayores a 20.000 cel/mm³. Se destaca que la muerte se asoció con HTP severa y refractariedad al tratamiento.

La exanguinotransfusión es un procedimiento que tiene como objetivo disminuir la cantidad de leucocitos circulantes, disminuyendo el probable efecto mecánico en la vasculatura pulmonar⁽¹⁷⁾. Esta herramienta terapéutica se comenzó a utilizar en nuestro país en pacientes con tos convulsa a partir de este brote epidémico.

Con respecto a las inmunizaciones cabe destacar que la eficacia luego de la tercera dosis de la vacuna varía entre 87% en fase endémica y 93% en fase epidémica; si bien en esta población no se espera una cobertura vacunal completa, ya que se trata de lactantes en su mayoría menores de 6 meses, 24% de los casos no contaban con la tercera dosis a pesar que les correspondía.

Dada la baja cobertura vacunal en esta franja etaria es de suma importancia contar con estrategias vacunales en otros grupos etarios, como adolescentes y adultos jóvenes, para disminuir la transmisión.

En Uruguay, en noviembre del 2011, se decidió la vacunación antipertussis con vacuna dpaT (difteria-tétano-pertussis acelular). Se ofreció la vacuna a embarazadas durante el tercer trimestre, madres, padres y cuidadores de menores de 6 meses así como a trabajadores de la salud ocupados en la atención de esos niños. La misma se realizó hasta febrero del 2012, pero tuvo una baja adherencia en los grupos de riesgo incluidos⁽¹²⁾. No se dispone de datos sobre el impacto de esta medida. A partir de febrero del 2012 se sustituye en el CEV la vacuna doble bacteriana por dpaT a los adolescentes de 12 años⁽¹²⁾.

Conclusiones

El aumento de casos de tos convulsa en esta población alertó acerca del inicio del brote epidémico a nivel nacional. Este comportamiento epidemiológico no fue aislado, sino que similar comportamiento se observó en países de la región. Se destaca la gravedad y letalidad en menores de 6 meses. Se mantiene en vigencia el valor de la clínica en la sospecha de caso, teniendo presente que en el grupo etario menor de 6 meses la tos convulsa puede adquirir otras formas de presentación, como apneas.

En Uruguay se tomaron medidas para contener este brote epidémico y proteger al grupo etario más vulnerable, pero con baja adherencia de la población de riesgo. Se desconoce el impacto de dichas medidas. Es posible que otorgar un refuerzo con vacuna dpaT a los adolescentes mejore la situación epidemiológica de esta grave infección. Resulta importante que los equipos de salud conozcan los factores de riesgo de gravedad, las manifestaciones clínicas y las nuevas estrategias de tratamiento y prevención de esta enfermedad.

Abstract

Introduction: whooping cough is an acute respiratory infectious disease caused by a type of bacteria called *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis*. Being younger than 6 months, hyperleukocytosis and bacterial coinfection are some bad prognosis factors. In Uruguay, since the antipertussis vaccination was inclu-

ded in the vaccination schedule in 1963, notifications with endemic outbreak behavior significantly diminished. In 2011, after two children with whooping cough died, an increase of the cases was recorded at the Las Piedras Hospital.

Objective: to describe the clinical characteristics and evolution of children hospitalized for whooping cough at the Las Piedras Hospital from August 1st, 2011 through April 30, 2012.

Method: descriptive, prospective study, of the children hospitalized for whooping cough. Confirmation was made by polymerase chain reaction in respiratory secretions. Epidemiological variables, clinical characteristics and evolution are analysed.

Results: 41 children were hospitalized with confirmed whooping cough (6.4%); 48.8% were younger than 6 months. Ten of them were referred to intensive care units, eight of them were younger than 6 months and two of them died. Ten per cent were in contact with confirmed cases and 51% were in contact with suspicious cases. Leukocytosis $> 20.000 \text{ cel/mm}^3$ was seen in 39% of children. There was coinfection with adenovirus in three cases.

Discussion and conclusions: the whooping cough outbreak started in 2011, being the Pereira Rossell the health center that issued the warning and had the highest hospitalization rate. Clinical characteristics and evolution of the children affected are the similar to those described in the region. Access to new diagnostic tools of molecular biology is necessary to address this condition. Control and prevention requires strengthening vaccination strategies.

Resumo

Introdução: a coqueluche é uma doença infecciosa respiratória aguda devida a *Bordetella pertussis* e *Bordetella parapertussis*. Idade menor a 6 meses, hiperleucocitoses e co-infecção bacteriana são fatores de mal prognóstico. No Uruguai, desde a incorporação da vacina contra a coqueluches em 1963, as notificações com comportamento endêmico com surtos diminuíram significativamente. Em 2011, depois dos óbitos de duas crianças com coqueluche, registrou-se um aumento de casos no Hospital Las Piedras (HLP).

Objetivo: descrever as características clínico-evolutivas das crianças hospitalizadas por coqueluche no HLP no período 1º de agosto de 2011 - 30 de abril de 2012.

Material e método: estudo descritivo e prospectivo das crianças hospitalizadas por coqueluche. A confirmação do diagnóstico foi feita por reação em cadeia de polimerase (PCR) em secreções respiratórias. Foram

analisadas variáveis epidemiológicas, características clínicas e evolutivas.

Resultados: 41 crianças foram hospitalizadas com diagnóstico confirmado de coqueluche (6,4%); 48,8% tinham menos de 6 meses de vida. Dez foram derivadas a unidades de terapia intensiva (UTII) sendo que oito tinham menos de 6 meses; duas faleceram. 10% teve contato com casos confirmados e 51% com casos suspeitos. 39% apresentou leucocitose $> 20.000 \text{ cel/mm}^3$. Em três casos foi observada co-infecção com adenovírus.

Discussão e conclusões: o surto de coqueluche começou em 2011, sendo o HLP o centro que alertou sobre seu início e registrou a taxa mais elevada de hospitalização. As características clínico-evolutivas das crianças afetadas foram similares às descritas na região. A abordagem desta patologia requer acesso a novas ferramentas diagnósticas de biologia molecular. Para o controle e a prevenção é necessário reforçar as estratégias de vacinação.

Bibliografía

1. **Laval E.** Contribución a la historia de la coqueluche en Chile: siglo XIX. Rev Chil Infectol 2010; 27(4):351-5.
2. **Gentile A.** Infección por Bordetella Pertussis. Arch Argent Pediatr 2010; 108(1):78-81.
3. **Moreno Pérez D, Baquero Artigao F, Rodrigo Gonzalo de Liria C, Cilleruelo Ortega MJ.** Tos Ferina. En: Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Protocolos de infectología. Madrid: Ergon, 2011:95-102. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tosferina.pdf>. [Consulta: 10/11/13].
4. **González Arias M, Dall' Orso P, Cantirán E, Verón A, Quian J.** Tos convulsa: estudio clínico y de laboratorio de una enfermedad reemergente en lactantes pequeños y adolescentes. Rev Med Urug 2010; 26(3):154-60.
5. **Panizo Santos B, López Mendía MJ, Madrigal Díez V, Lozano de la Torre MJ.** Tos Ferina, una enfermedad potencialmente grave en el lactante: ¿por qué no adelantarnos a su prevención? Bol Pediatr 2001; 41(175):30-2.
6. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Dirección General de la Salud. División Epidemiología.** Boletín Epidemiológico: semana 50. Montevideo: MSP, 2011.
7. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Dirección General de la Salud. División Epidemiología.** Boletín Epidemiológico: semana 48. Montevideo: MSP, 2011.
8. **Long S.** Tos Ferina. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson tratado de pediatría. 17 ed. Madrid: Elsevier, 2004:908-12.
9. **Quian J.** Actualizaciones del Certificado Esquema de Vacunación: perspectivas a futuro en vacunación en la niñez. Arch Pediatr Urug 2010; 81(1):34-45.
10. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Dirección General de la Salud. División Epidemiología.** Comunicado al equipo de salud: situación epidemiológica de la infección por Borde-

- tella pertussis (tos convulsa) y recomendaciones para su manejo. 28 de octubre del 2011. Montevideo: MSP, 2011.
11. **Quian, J, Cerisola, A, Russomano F, Fernández A, Capeta 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.
 12. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Dirección General de la Salud. División de Epidemiología.** Informe de actualización: situación tos convulsa a la semana epidemiológica 37 del 2012. Montevideo: MSP, 2012. Disponible en: www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Informe_tos_convulsa_SETIEMBRE_2012%20%284%29.pdf. [Consulta: 10/11/2013].
 13. **Sosa M, Castro M, Salomon S, Giachetto G.** Características epidemiológicas y clínicas de niños hospitalizados por tos convulsa durante el 2012 en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Arch Pediatr Urug 2014; 85(1):10-7.
 14. **Argentina. Ministerio de Salud. Dirección de Epidemiología.** Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Tos convulsa: aumento de casos y muertes. Notificación 25/01/2012. Buenos Aires: Ministerio de Salud, 2012.
 15. **Donoso A, Arriagada D, Cruces P, Díaz F.** Coqueluche grave: estado del arte. Rev Chil Infectol 2012; 29(3):290-306.
 16. **Machín C, Serra A, Olagüe C, Menchaca A.** Protocolo de tratamiento de la tos convulsa grave en la Unidad de Cuidados Intensivos de niños del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Arch Pediatr Urug 2011; 82(3):174-6.
 17. **Donoso A, Camacho J, Cruces P, Kong J.** Exanguineotransfusión como tratamiento para la coqueluche grave. Rev Chil Pediatr 2005; 76(6): 599-604.