

Original

Hospitalizaciones por *Bordetella pertussis*: experiencia del Hospital del Niño de Panamá, periodo 2001 – 2008

J. Nieto Guevara^{a,*}, K. Luciani^b, A. Montesdeoca Melián^c, M. Mateos Durán^c y D. Estripeaut^b

^aInfectología Pediátrica, Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, Panamá, Panamá

^bServicio de Infectología, Hospital del Niño, Panamá, Panamá

^cServicio de Pediatría, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife, España

Recibido el 8 de julio de 2009; aceptado el 2 de noviembre de 2009

Disponible en Internet el 12 de febrero de 2010

PALABRAS CLAVE

Tos ferina;
Bordetella pertussis;
Reacción en cadena
de la polimerasa;
Epidemiología;
Letalidad;
Panamá

Resumen

Introducción: La enfermedad por *Bordetella pertussis* es un problema de salud pública a nivel mundial. Se estiman de 20 a 40 millones de casos y 200.000 a 400.000 muertes con un aumento en lactantes y adultos.

Objetivo: Evaluar las características clinicoepidemiológicas de la enfermedad por *B. pertussis* en el Hospital del Niño de Panamá.

Materiales y métodos: Estudio observacional-retrospectivo. Se revisaron los formularios de notificación obligatoria del Departamento de Epidemiología del hospital. Fueron seleccionados aquellos con diagnóstico de enfermedad por *B. pertussis* mediante reacción en cadena de la polimerasa (RCP) y cultivo.

Resultados: De 759 notificaciones por sospecha de tosferina, se obtuvo la confirmación de 180 casos por RCP y cultivo. La tasa de hospitalización fue de 14,4 por 10.000 admisiones, siendo mayor en el grupo de (3 meses [42,76 por 10.000 admisiones]). El 75% ocurrió en sujetos de 3 meses. La cianosis, la leucocitosis y linfocitosis fueron los hallazgos característicos al comparar aquellos sujetos con enfermedad confirmada vs. descartada. El 75% de los de 3 meses no recibieron dosis de vacuna al momento de la admisión hospitalaria. El porcentaje de letalidad fue de un 8,3%, más de la mitad en los de 1 mes.

Conclusiones: La enfermedad por *B. pertussis* es un problema importante en salud pública. La vacunación posparto se plantea como una estrategia para reducir la morbimortalidad en el grupo de lactantes menores de 3 meses de edad.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nietdom@gmail.com (J. Nieto Guevara).

KEYWORDS

Bordetella pertussis;
Whooping cough;
Polymerase chain
reaction;
Epidemiology;
Mortality;
Panama

Hospital admissions due to whooping cough: experience of the del niño hospital in Panama. Period 2001–2008

Abstract

Introduction: *Bordetella pertussis* (whooping cough) is a worldwide public health problem. It is estimated that there are about 20 to 40 million cases with 200,000–400,000 deaths and is increasing in infants and adults.

Materials and methods: An observational, retrospective study was made. We reviewed the epidemiologic surveillance notification forms from 2001 to 2008 period at the Epidemiology Department of Hospital Del Niño, a tertiary paediatric reference centre in Panama City. All pertussis (whooping cough) cases confirmed by PCR and cultures were selected.

Results: From a total of 759 notifications of suspected whooping cough cases, 180 confirmed cases using PCR and culture were analyzed for this study. The admission rate in all ages was 14.4/10,000 admissions, predominantly in ≤ 3 months with 42.76/10,000 admissions and which accounted for 75% of the cases. Cough was the most important symptom (91%). Cyanosis, leucocytosis and lymphocytosis were the most characteristic clinical findings when comparing positive pertussis with negative. More than two thirds of the subjects less than 3 months of age had not been vaccinated at the time of admission. The death rate was 8.3%, more than half of them in subjects less than 1 month of age.

Conclusions: Whooping cough is an important public health problem. Post-partum vaccination could be a strategy to reduce morbidity and mortality in infants less than 3 months of age.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La tos ferina es una enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, coccobacilo gramnegativo, capsulado, inmóvil, aerobio facultativo que tiene al ser humano como único reservorio. Se trata de una enfermedad altamente contagiosa que se transmite por las secreciones respiratorias, con una tasa de ataque secundaria del 70–100% en convivientes susceptibles. El periodo de incubación es de aproximadamente 5–10 días, con un máximo de 21 días. La evolución clínica de la enfermedad se divide en 3 etapas sucesivas: catarral, paroxística y de convalecencia. Presenta una evolución de 4 a 6 semanas. En lactantes de <6 meses, niños inmunizados, adolescentes y adultos, pueden presentarse cuadros atípicos¹.

Es una enfermedad con morbimortalidad significativa, especialmente en el niño menor de un año, la *B. pertussis* ocupa el quinto puesto en las causas de muerte prevenible por vacunas en menores de 5 años, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)². A pesar de la amplia inmunización con la vacuna, aún se registran entre 20 y 40 millones de casos por año en todo el mundo (el 90% de estos en países en desarrollo) y se producen entre 200.000 y 300.000 muertes anuales².

La introducción de la vacunación extendida en el mundo desarrollado en los años 40 causó una disminución marcada del número de casos y muertes debido a la enfermedad, sin embargo, la incidencia de la misma ha ido aumentando durante los últimos 15 a 20 años a nivel mundial, especialmente en los preadolescentes, adolescentes y en menores de 5 meses de edad³.

Según informes de los centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta (CDC), en Estados Unidos, se registró el triple de casos en 2005 con respecto a 2001³, hecho que se ha evidenciado también en otras partes del mundo. Dicho aumento en la incidencia ha sido atribuido a factores tales como el incremento en la circulación de *B. pertussis*, disminución en la inmunidad inducida por la vacuna en adolescentes y adultos, disminución de las coberturas vacunales en ciertos países desarrollados, mayor número de notificaciones, el uso de pruebas diagnósticas más precisas⁴. Se destaca el papel de los adolescentes y los adultos jóvenes en la epidemiología de la enfermedad, ya que por lo general presentan una infección leve y poco sintomática, sirviendo de fuente de contagio a lactantes que, por ser muy pequeños, no han recibido las dosis de vacuna necesarias para gozar de protección contra *B. pertussis*⁵.

La vacunación rutinaria de lactantes y adolescentes es la estrategia preventiva más eficaz. Actualmente se aconseja la administración de 5 dosis de toxoides diftérico y tetánico sumado a *pertussis* acelular (Tdap) a los 2, 4, 6, 15–18 meses, 4 a 6 años y a los 11–12 años⁴. En la República de Panamá, la cobertura vacunal contra *B. pertussis* en la población menor de un año de vida, entre los años 2004 a 2007, osciló entre el 87,4–89,7%⁵. En el año 2008 se introdujo la vacunación a adolescentes, mujeres en puerperio inmediato y a sus parejas en el Programa Ampliado de Inmunizaciones de Panamá.

Estimaciones de la OMS revelaron que Latinoamérica fue responsable de aproximadamente el 7% de todos los casos de *B. pertussis* a nivel global en 2005². A pesar de la importante

carga de enfermedad observada en América Latina, existen escasas publicaciones recientes sobre tos ferina en el continente⁷⁻¹⁷. Hasta el momento no tenemos constancia de que se haya realizado en Panamá ningún estudio similar, siendo el propósito de nuestra revisión el analizar y publicar datos epidemiológicos y clínicos de la población infantil con diagnóstico de tos ferina en el Hospital del Niño.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo. Fueron revisados los formularios estandarizados de notificación e investigación de problemas en salud pública del Departamento de Epidemiología del Hospital del Niño en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2008. El Hospital del Niño es el hospital de III nivel más importante del país y centro de referencia nacional para pacientes pediátricos (0–14 años de edad). Cuenta con 461 camas pediátricas y egresan un promedio de 19.000 pacientes/año¹⁸.

Se incluyó en el análisis de datos a todos los pacientes menores de 14 años, hospitalizados, que cumplieron los criterios de definición de caso de tos ferina. Se definió como caso clínico a aquel paciente con cuadro de 14 días de duración con por lo menos uno de los siguientes síntomas: tos paroxística, estridor inspiratorio o vómito posterior a la tos, sin otra causa aparente y sin test de laboratorio confirmatorio¹⁹. Caso confirmado, es el paciente con aislamiento de *B. pertussis* (cultivo) o detección de material genético por técnica de reacción en cadena de polimerasa (RCP)¹⁹. Se consideró caso descartado aquel que no cumple con la definición de caso clínico ni confirmado. Las muestras fueron recogidas por hisopado nasofaríngeo o aspiración endotraqueal.

Para el diagnóstico confirmatorio se utilizó RCP con secuencia IS481 de *B. pertussis* y polimerasa AmpliTaq Gold DNA (Perkin-Elmer, Norwalk, Conn.). Dicha técnica, utilizada también en otros estudios presenta una sensibilidad del 93,5%, una especificidad del 97,1%, un valor predictivo positivo del 84,3% y un valor predictivo negativo del 98,9%²⁰. En los dos únicos casos en los que se confirmó el diagnóstico con cultivo, este se realizó en medio Agar Bordet-Gengou, fabricado en el laboratorio del Hospital del Niño de Panamá, técnica no efectuada de rutina en la actualidad.

A partir de los registros de notificación epidemiológica, se extrajo información relacionada con la edad, sexo, procedencia del paciente, síntomas, días de hospitalización, complicaciones, defunción, recuento leucocitario total y porcentaje de linfocitos en sangre periférica, dosis de vacunas anti-*B. pertussis* administradas y fecha de inoculación, resultados de pruebas diagnósticas y diagnóstico final al alta. Se definió como leucocitosis una cifra superior a 20.000 leucocitos/mm³ y linfocitosis cuando existía más del 60% de linfocitos en sangre periférica. Se consideró dosis no aplicada si los síntomas iniciaron antes de recibir la dosis correspondiente o en los primeros 14 días posvacunación. Los grupos de edad fueron estratificados de forma mutuamente excluyente y de acuerdo al número de dosis de pentavalente aplicadas así: 0–1 mes, 2–3 meses, 4–5 meses, 6–11 meses, 12–24 meses, mayores de 24 meses.

El análisis se realizó con el paquete estadístico informático SPSS (versión 16.0 para Windows; SPSS Inc). Se utilizaron los test de χ^2 con corrección de Yates y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas, considerando una $p = 0,05$ como límite de la significación estadística y el test de t de Student de dos colas para comparar medias, tomando igualmente una $p = 0,05$ como dintel de significación.

Resultados

Un total de 759 casos con sospecha de enfermedad por *B. pertussis* fueron notificados, de los cuales 180 (23,7%) fueron confirmados, 178 a través de RCP y 2 por cultivo. Noventa y seis cumplían con la definición de casos clínicos de la OMS y 483 fueron descartados.

Más del 60% de la muestra tanto en el grupo de casos confirmados como descartados, correspondió a lactantes menores de 3 meses de edad. En su mayoría, los casos provinieron de la provincia de Panamá (tabla 1). En más del 90% (164/180) de los sujetos, pudo documentarse el estatus vacunal (tabla 2). De las hospitalizaciones por todas las causas y edades en el periodo 2001–2008, las debidas a casos confirmados de tos ferina fueron 14,4/10.000. Por grupos de edad, las más elevadas correspondieron a los de 0–1 meses y a los de 2–3 meses con 29,9/10.000 y 88,1/10.000, respectivamente (tabla 3 y fig. 1). La tabla 4 muestra los días de síntomas previos a la admisión los cuales fueron mayores en el grupo de casos confirmados vs. descartados. La duración de la hospitalización fue también significativamente mayor en los casos confirmados (tabla 4). Al evaluarse las manifestaciones clínicas y de laboratorio, se observó que la cianosis fue mayor en el grupo de casos confirmados en comparación con los descartados, siendo la diferencia estadísticamente significativa (46,8% vs. 34,7% $p = 0,01$). A su vez, hubo diferencias estadísticamente significativas relacionadas a la leucocitosis y linfocitosis. La letalidad del grupo de 12–24 meses (11,1%) fue mayor que la correspondiente a la de 0–3 meses (9,7%), pero inferior a la de los menores de 1 mes (tabla 5).

Discusión

La tosferina ha sido una enfermedad prevalente en nuestro medio y de un impacto no objetable, principalmente en la población de lactantes menores de 3 meses que no ha completado su esquema de vacunación, demostrándose en este grupo, la mayor tasa de hospitalización y letalidad. Estos resultados se correlacionan con el estudio de Tanaka et al²¹ en el que se demostró que los lactantes menores de 4 meses fueron los más afectados en estos mismos parámetros. Los estudios de Grant²² y Kola²³ demuestran una asociación directa entre el atraso de la vacunación y el riesgo de hospitalización por tosferina. En nuestro estudio, el 75% de los sujetos de 2–3 meses no habían recibido ninguna dosis de vacuna y el 72% en el grupo de 4–5 meses habían recibido menos de 2 dosis.

La característica insidiosa y la morbilidad producida de la enfermedad por *B. pertussis*²⁴, podría explicar la diferencia evidenciada en relación a los días de los síntomas y al tiempo de hospitalización prolongado. La leucocitosis con

Tabla 1 Características demográficas de los pacientes con enfermedad por *B. pertussis* confirmados, clínicos y descartados. Hospital del Niño 2001 – 2008*

Características	Casos confirmados	Casos clínicos	Casos descartados
	n (%)	n (%)	n (%)
Edad (meses)			
0 – 1	73 (40,5)	19 (19,8)	192 (39,8)
2 – 3	61 (34,3)	40 (41,7)	163 (33,7)
4 – 5	21 (11,8)	19 (19,8)	52 (10,8)
6 – 11	13 (7,3)	8 (8,3)	50 (10,3)
12 – 24	9 (5)	6 (6,2)	18 (3,7)
>24	3 (1,7)	4 (4,2)	8 (1,6)
Sexo			
Femenino	97 (53,9)	45 (46,9)	228 (47,2)
Masculino	83 (46,1)	51 (53,1)	255 (52,8)
Provincia			
Panamá	157 (87,1)	86 (89,6)	426 (88,4)
Colón	6 (3,3)	3 (3,1)	10 (2,1)
Otras provincias	17 (9,5)	7 (7,3)	47 (9,5)

*Fuente: Formulario de notificación e investigación de problemas de salud pública. Archivos epidemiológicos. Hospital del Niño.

Tabla 2 Dosis de vacunas aplicadas en pacientes con diagnóstico confirmado de infección por *B. pertussis* distribuidos por grupo etario. Hospital del Niño. 2001 – 2008*

Edad (meses)	Dosis 0	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Sujetos ^a
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0 – 1	73 (100)	0	0	0	73 (100)
2 – 3	42 (75)	14 (25)	0	0	56 (92)
4 – 5	6 (33,3)	7 (38,9)	5 (27,8)	0	18 (86)
6 – 11	2 (20)	4 (40)	2 (20)	2 (20)	10 (77)
12 – 24	4 (80)	0	0	1 (20)	5 (5,5)
>24	1 (50)	0	0	1 (50)	2 (67)
Total	128 (78)	25 (15,2)	7 (4,3)	4 (2,4)	164 (91)

*Fuente: Formulario de notificación e investigación de problemas de salud pública. Archivos epidemiológicos. Hospital del Niño.

^aSujetos con datos de vacunación documentada.

linfocitosis resultó ser más frecuente en la población de casos confirmados, hallazgos que se correlacionan con la literatura^{25,26}. La cianosis fue el hallazgo clínico más frecuente en el grupo de casos confirmados en relación a los descartados. La resolución clínica de este parámetro junto con el de la tos paroxística han sido asociados de forma reciente como criterio de egreso en la mayoría de los lactantes con la enfermedad²⁷.

La OMS¹⁹ establece como caso confirmado por clínica aquel paciente con cuadro de tos de más de 2 semanas de duración que se acompañe de paroxismos, estridor o vómito posterior, sin otra causa aparente y sin prueba de laboratorio confirmatoria. El promedio de los síntomas de los sujetos de nuestro estudio con RCP positiva fue de aproximadamente 8 días por lo que circunscribirnos a esta definición hubiese subestimado un importante número de casos. Este aspecto debe ser tomando en consideración

Tabla 3 Número de casos y tasa de hospitalización de casos confirmados de infección por *B. pertussis*. Hospital del Niño. 2001–2008*

Edad (meses)	n	Número de egresos	Tasa X 10.000
0–1	73	24.409	29,9
2–3	61	6.923	88,1
4–5	21	7.358	28,5
6–11	13	27.029	4,8
12–24	9	33.566	2,7
>24	3	56.749	0,5
Total	180	124.709	14,4

*Fuente: Formulario de notificación e investigación de problemas de salud pública. Archivos epidemiológicos. Hospital del Niño.

en el momento de evaluar carga de enfermedad por *B. pertussis*^{28,29}.

Se observó un incremento de casos y defunciones en el año 2006, año en el que a nivel nacional se registró una tasa de incidencia de 132/100.000⁶. En Panamá, los brotes anteriores de tos ferina ocurrieron en los años 2002 y 1998

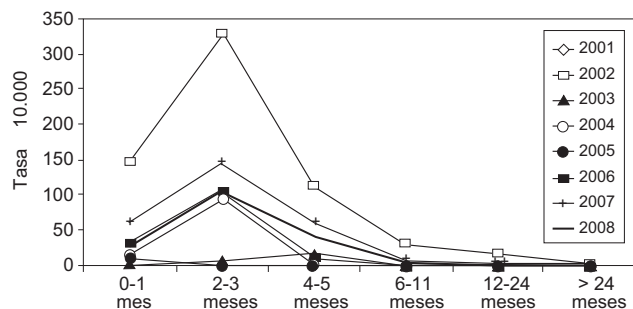


Figura 1 Tasa de hospitalización de casos confirmados de enfermedad por *B. pertussis* en el Hospital del Niño 2001 – 2008.

con tasas de incidencia de 88/100.000 y 226/100.000, respectivamente, lo que denota el carácter cíclico de la enfermedad, probablemente por acúmulo de población susceptible, primordialmente preescolares y adultos jóvenes⁶.

Estrategias y recomendaciones recientes han sido establecidas para reducir el impacto de la enfermedad por *B. pertussis* en la población infantil. Por ejemplo, la vacunación de adolescentes en Canadá redujo la incidencia de tos ferina en el menor de un año. Estudios han demostrado que los adolescentes y adultos tienen un riesgo elevado de infección dada la pérdida de la inmunidad inducida por la vacuna^{30,31}. Greenberg³² observó un incremento de la tos ferina en adolescentes en los Estados Unidos, explicado por la disminución de los anticuerpos protectores de la vacuna, cambios antigénicos de algunas proteínas (pertactina)³³ y la pobre protección provista por una o dos dosis de la vacuna de células enteras contra *B. pertussis*²⁴.

De Serres et al³⁴ encontraron que el 51% de los adolescentes fueron infectados por sus compañeros y sugiere que en el futuro, los adolescentes deben recibir un refuerzo antes de su entrada al nivel de educación media

Tabla 4 Manifestaciones clínicas y de laboratorio de casos confirmados y descartados de infección por *B. pertussis* Hospital del Niño 2001 – 2008

Manifestaciones clínicas y de laboratorio	Casos confirmados n(%)	Casos descartados n(%)	p
Tos	164(91,1)	445(92,1)	0,6
Disnea	86(47,8)	208(43,1)	0,3
Cianosis	84(46,7)	168(34,8)	0,007
Fiebre	67(37,2)	212(43,9)	0,1
Rinorrea	62(34,4)	204(42,2)	0,07
Neumonía	46(25,6)	127(26,3)	0,6
Vómitos	18(10,9)	43(8,9)	0,7
Apnea	10(5,6)	17(3,5)	0,3
Estridor	2(1,1)	13(2,7)	0,3
Convulsiones	0	3(0,6)	0,6
Leucocitosis y linfocitosis	53(29,4)	38(7,9)	≤0,001
Días de síntomas (X±DE)	8,47±9,1	4,95±4,8	≤0,001
Días de hospitalización (X±DE)	8,42±6,8	6,97±5,7	0,006
Valor de leucocitos (X±DE)	25.400±18.474,6	17.000±14.537,4	≤0,001
Porcentaje de linfocitos (X±DE)	53,9±20,2	48,9±20,4	0,005

Fuente: Formulario de notificación e investigación de problemas de salud pública. Archivos epidemiológicos. Hospital del Niño.

Tabla 5 Defunciones y Porcentaje de letalidad de casos confirmados de infección por *B. pertussis* distribuidos por grupo etario. Hospital del Niño. 2001 – 2008

Grupo etario (MESES)	Defunciones	% de letalidad	Total de casos
0 – 1	9	12,3	73
2 – 3	4	6,5	61
4 – 5	1	4,8	21
6 – 11	0	0	13
12 – 24	1	11,1	9
>24	0	0	3
Total	15	8,3	180

Fuente: Formulario de notificación e investigación de problemas de salud pública. Archivos epidemiológicos. Hospital del Niño.

o universidad. La madre adolescente con tos aguda ha sido asociada como un factor de riesgo para el desarrollo de tosferina en el lactante³⁵.

La vacunación en la madre durante el posparto inmediato permite la elevación de anticuerpos de 2 a 3 semanas postinmunización, reduciendo el riesgo de infección en la madre y por ende la transmisión al recién nacido. Esta ha sido una recomendación reciente por el Comité Asesor en Prácticas de Inmunización de los Estados Unidos³⁶. Ambas estrategias fueron introducidas de forma reciente en Panamá, dado el incremento en la tasa de incidencia y mortalidad en el menor de 3 meses, a pesar de mantener una adecuada cobertura de vacunación en el menor de un año (un 88% en los últimos cinco años, Programa Ampliado de Inmunizaciones, Ministerio de Salud, Panamá)⁶.

Esta investigación tiene limitantes relacionadas a la calidad de la muestra y tiempo de evolución, así como ausencia de otros datos de interés epidemiológico y clínicos como la fuente de contagio, patologías asociadas a la muerte, hallazgos radiográficos y ecocardiográficos. No obstante, consideramos que este estudio servirá como parámetro basal de comparación del impacto en la morbimortalidad por *B. pertussis* en la población infantil.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. Tos ferina En: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, Dirs. Red Book: Enfermedades Infecciosas en Pediatría 27ª ed. Editorial Médica Panamericana Madrid; 2007: 698–1.
- WHO Challenges in global immunization and the Global Immunization Vision and Strategy 2006–2015. Wkly Epidemiol. Rec. 2007; 87: 190–5.
- CDC Especiales CDC: Tos ferina: lo que debe saber. Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/spanish/especialesCDC/Tosferina>.
- McNeil Byrd E, Ohl C, Calderwood S, Kaplan S, Baron E. Pathogenesis and epidemiology of *Bordetella pertussis* infection. Disponible en URL: <http://www.uptodate.com>.
- Plotkin S. The global pertussis initiative: process overview. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):7–9.
- Ministerio de Salud de Panamá Boletín Estadísticas de Salud Años 1999–2007. Disponible en URL: <http://www.minsa.gob.pa>.
- Ulloa-Gutiérrez R, Avila-Aguero ML. Pertussis in Latin America: current situation and future vaccination challenges. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7:1569–80.
- Ulloa-Gutiérrez R, Hernández de Mezerville M, Avila-Aguero ML. *Bordetella pertussis* en Latinoamérica: ¿estamos reconociendo el problema? *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:197–9.
- Romano F, Quintana CB, de Daber MLS, Bogni L, Thomas D, Moreschi M, et al. Brote de coqueluche en Esquel. *Arch Argent Pediatr*. 2002;100:11–8.
- Romanin V, Salvay MC, Man C, Mistchenko A, Gentile A. Brote de *Bordetella pertussis* en un hospital pediátrico. *Rev Hosp Niños B Aires*. 2005;47:211–6.
- Anoni MV, Simoes CCN, Berezin EN. *Bordetella pertussis* infection in a pediatric hospital in Sao Paulo, Brazil: Study of cases. En: 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Graz, Austria, 13 a 17 de mayo de 2008.
- Trevizan S, Coutinho SE. Perfil epidemiológico da coqueluche no Rio Grande do Sul, Brasil: estudo da correlação entre incidência e cobertura vacinal. *Cad Saude Publica*. 2008;24:93–102.
- Sapián-López LA, Valdespino JL, Salvatierra B, Tapia-Conyer R, Gutiérrez G, Macedo J, et al. Seroepidemiología de la tos ferina en México. *Salud Publica Mex*. 1992;34:177–85.
- Ávila-Aguero ML, Soto-Martínez ME, Hernández V, Ulloa-Gutiérrez R, Herrera ML, Herrera JF, et al. Change of the epidemiology and clinical manifestations of *Bordetella* sp. Infection in Costa Rica. En: 39th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). San Francisco, CA. October 25–28, 2001. Abstract 283.
- Boza R, Ulloa-Gutiérrez R, Garita K, Rivera R, Ramírez S, Pérez-Herra V, et al. Pertussis deaths in infants admitted to a pediatric intensive care unit (PICU) in Costa Rica. En: 45th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). San Diego, CA. October 4–7, 2007. Abstract 206.
- 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;77:229–36.
- Donoso FA, Wegner AA, León BJ, Ramírez AM, Carrasco OJA. Coqueluche en niños menores de seis meses de vida. *Rev Chil Pediatr*. 2001;72:334–9.
- Hospital del Niño Boletines Estadísticos Años: 2000–2008 Patronato del Hospital del Niño República de Panamá.
- WHO Vaccine Assessment and Monitoring team of the Department of Vaccines and Biologicals WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases 2003. Disponible en URL: <http://www.who.int/vaccines-documents>.
- Loeffelholz MJ TC, Long KS, Gilchrist MJ. Comparison of PCR culture, and direct fluorescent-antibody testing for detection of *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol*. 1999;37:2872–6.
- Tanaka M, Vitex CH, Pacual B, Bisgard K, Tate J, Murphy T. Trends in Pertussis Among Infants in the United States, 1980–1999. *JAMA*. 2003;290:2968–75.
- Grant C, Roberts S, Scragg R, Stewart J, Lennon D, Kivell D, et al. Delayed immunization and risk of pertussis in infants: unmatched case-control study. *BMJ*. 2003;326:852–3.
- Kolos V, Menzies R, McIntyre P. Higher pertussis hospitalization rates in indigenous Australian infants and delayed vaccination. *Vaccine*. 2007;25:588–90.
- Halperin SA, Wang EE, Law B, Mills E, Morris R, Déry P, et al. Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991–1997: report of the Immunization Monitoring Program-Active (IMPACT). *Clin Infect Dis*. 1999;28:1238–43.
- Welsh JD, Denny WF, Bird RM. The incidence and significance of the leukemoid reaction in patients hospitalized with pertussis. *South Med J*. 1959;52:643–9.
- Marks MI, Stacy T, Krous HF. Progressive cough associated with lymphocytic leukemoid reaction in an infant. *J Pediatr*. 1980;97:156–60.
- Lurie G, Reed PW, Grant CC. When to discharge children hospitalized with pertussis? *Acad Pediatr*. 2009;9:118–22.
- Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heininger U, Mertsola J. Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S25–S34.
- Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S10–8.
- Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, Spicer L, Britto J, Mok Q, et al. Severe and unrecognized: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child*. 2003;88:802–6.
- Bisgard K, Pascual B, Ehresmann K, Miller C, Cianfrini C, Jennings C, et al. Infant pertussis: Who was the source? *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:985–9.

32. Greenberg DP. Pertussis in adolescents: increasing incidence brings attention to the need for booster immunization of adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:721–8.
33. He Q, Makinen J, Berbers G, Moi FR, Vilajanen MK, Arvilommi H, et al. *Bordetella pertussis* protein pertactin induces type-specific antibodies: one possible explanation for the emergence of antigenic variants? *J Infect Dis.* 2003;187:1200–5.
34. De Serres G, Shadmani R, Duval B, Boulianne N, Déry P, Douville Fradet M, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis.* 2000;182:174–9.
35. Izurieta HS, Kenyon TA, Strebel PM, Baughman AL, Shulman ST, Wharton M. Risk factors for pertussis in young infants during an outbreak in Chicago in 1993. *Clin Infect Dis.* 1996;22:50.
36. Murphy TV, Slade BA, Broder KR, Kretsinger K, Tiwari T, Joyce P, et al. 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.