

ORIGINAL

Tos ferina en el primer año de vida en una región con elevada cobertura vacunal

H. Aristimuño^{a,*}, O. Muga^a, G. Cilla^{b,c}, L. Piñeiro^b, M.S. Zapico^b y E.G. Pérez-Yarza^{a,d}

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Donostia-Instituto BioDonostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Donostia-Instituto BioDonostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^c Centro de Investigación de Enfermedades Respiratorias en Red (CIBERES)

^d Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina y Odontología, UPV/EHU, San Sebastián, España

Recibido el 21 de diciembre de 2010; aceptado el 15 de marzo de 2011

Disponible en Internet el 4 de mayo de 2011

PALABRAS CLAVE

Tos ferina;
Incidencia de
hospitalización;
Neumonía;
Lactantes;
Vacunación

Resumen

Introducción: A pesar de la vacunación, se siguen describiendo esporádicamente casos y brotes de tos ferina, algunos de ellos en niños en edades muy tempranas, en quienes la potencial gravedad de la enfermedad es mayor. La intención de este estudio fue valorar el impacto de esta infección en niños menores de 12 meses en una región con elevadas coberturas vacunales en la población pediátrica.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo observacional, por revisión de historias clínicas, de los casos confirmados microbiológicamente de tos ferina durante una década (1999-2008), mediante una técnica de reacción en cadena de la polimerasa que amplifica la secuencia genética IS481 de *Bordetella pertussis*.

Resultados: Se confirmaron 54 casos, 33 (61,1%) en menores de 3 meses de edad. Se detectaron casos todos los años, con brotes periódicos (1999, 2004 y 2008). La mitad de los casos ocurrieron en verano. El 55% de los niños, debido a su corta edad, no había recibido ninguna dosis de vacuna y sólo el 11% las tres primeras dosis. Treinta y nueve casos (72%) fueron hospitalizados y 17 (31,5%) necesitaron el apoyo de la unidad de cuidados intensivos pediátricos, falleciendo un niño a los 49 días de vida, nacido prematuro, con un cuadro compatible con tos ferina maligna.

Conclusiones: Pese a la elevada cobertura de la vacunación antipertúsica, los menores de 6 meses continúan siendo un grupo de riesgo para tos ferina grave. Es necesario introducir nuevas estrategias preventivas que disminuyan aún más el impacto de esta enfermedad.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: HENAR.ARISTIMUNOURDAMPILLETA@osakidetza.net (H. Aristimuño).

KEYWORDS

Pertussis;
Hospitalization
incidence;
Pneumonia;
Infants;
Vaccination

Whooping cough in the first year of life in a region with high vaccination coverage**Abstract**

Introduction: Despite vaccination, reports of cases and outbreaks of pertussis (whooping cough) continue to appear sporadically, sometimes in young children who are at higher risk of severe disease. The aim of the present study was to evaluate the impact of this infection in infants in a region with high vaccination coverage in the pediatric population.

Patients and methods: We performed a retrospective observational chart-review study of pertussis cases occurring over a decade (1999-2008), microbiologically confirmed through a polymerase chain reaction technique that amplifies the IS481 *Bordetella pertussis* sequence.

Results: There were 54 confirmed cases, of which 33 (61.1%) occurred in infants aged less than 3 months. Cases were detected in all the study years, with periodic outbreaks (1999, 2004 and 2008). Half of the cases occurred in summer. Due to their young age, 55% of the infants had not received a vaccine dose and only 11% had received the first three doses. Hospitalization was required in 39 cases (72%) and admission to the pediatric intensive care unit in 17 cases (31.5%). One premature infant, with symptoms compatible with malignant pertussis, died at 49 days of life.

Conclusions: Despite the high pertussis vaccination coverage, infants aged less than 6 months continue to be at risk of severe disease. New preventive strategies are required to further reduce the impact of this infection.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

A pesar de la elevada cobertura vacunal alcanzada frente a *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) en los países desarrollados pocos años después de la introducción de la vacunación sistemática, la tos ferina persiste como un problema importante de salud pública, observándose incrementos periódicos en su incidencia, cada 2 a 5 años^{1,2}. En España, la vacuna frente a la tos ferina se introdujo en el calendario vacunal en 1965, siendo la actual recomendación la administración de 5 dosis de vacuna acelular (combinada con los toxoides diftérico y tetánico [DTPa]), incluyendo una serie inicial de 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de vida y 2 dosis de refuerzo (15-18 m y 4-6 años)³. La eficacia de las actuales vacunas infantiles se sitúa en torno a 70-85% y se correlaciona con el número de dosis recibidas, habiéndose asociado a una importante reducción en la frecuencia y la gravedad de la enfermedad^{1,4}.

En los lactantes parcialmente vacunados, y sobre todo en los no vacunados, la enfermedad puede cursar con cuadros graves y prolongados, en ocasiones causando complicaciones, secuelas respiratorias y neurológicas y muerte^{5,6}. El objetivo de este trabajo ha sido evaluar la situación de la tos ferina en los menores de 12 meses de edad y sus características clínico-epidemiológicas en Guipúzcoa (País Vasco, España), territorio en el que la cobertura mínima anual frente a *B. pertussis* (3 primeras dosis) es > 91% desde hace dos décadas⁷.

Material y métodos

Estudio retrospectivo observacional de pacientes menores de 12 meses de edad diagnosticados de infección por *B. pertussis* entre enero de 1999 y diciembre de 2008 en Guipúzcoa. Se seleccionó a los niños con diagnóstico de tos ferina confirmado microbiológicamente, obtenidos de los registros informatizados del servicio de microbiología del

Hospital Universitario Donostia, centro de referencia para el diagnóstico de esta infección en la provincia de Guipúzcoa. Para la confirmación microbiológica se utilizó la detección de ADN de *B. pertussis* mediante una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que amplifica la secuencia genética IS481, empleando como muestras clínicas aspirado nasofaríngeo o, en el caso del medio extrahospitalario, frotis faríngeo.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes, obteniendo la información referente a las siguientes variables cualitativas: sexo, antecedentes personales, vacunación, motivo de consulta, datos clínicos y de la exploración física, expresión clínica, necesidad de ingreso, resultados de las técnicas de imagen, coinfecciones, tratamiento recibido y evolución. Se analizaron como variables cuantitativas la edad, las constantes vitales, los datos analíticos y los días de hospitalización. Para la recogida de la información se diseñó una base de datos (Access®), realizándose posteriormente el análisis estadístico con el programa Statgraphics Centurion 15.2.14 (XV). Se utilizaron las pruebas de la chi al cuadrado para la comparación de proporciones y la U de Mann-Whitney para la comparación de variables cuantitativas, respectivamente, considerando significativos los valores de $p < 0,05$. Para el cálculo de la tasa anual de incidencia de hospitalización se utilizó como numerador el número de niños menores de un año de edad diagnosticados de infección por *B. pertussis* confirmada microbiológicamente en el año o período plurianual considerado, y como denominador los niños menores de 1 año viviendo en Guipúzcoa en dicho período, según datos disponibles en el Instituto Vasco de Estadística (Eustat).

Resultados

En el período de estudio se confirmaron 54 casos de infección por *B. pertussis* en menores de 12 meses de edad, con una edad media de 92 días (rango: 16-354 días, mediana 68 días),

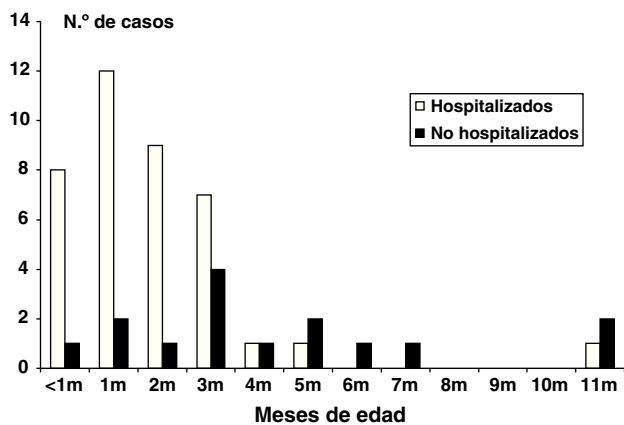


Figura 1 Distribución por mes de edad y necesidad de hospitalización de 54 niños con tos ferina y menores de 1 año de edad.

siendo 49 (90,7%) y 33 (61,1%) menores de 6 meses y menores de 3 meses de edad, respectivamente (fig. 1). Veinticinco casos (46,3%) fueron varones y 29 mujeres (53,7%). Aunque 13 de los pacientes (24,1%) fueron diagnosticados en 1999, se detectaron casos todos los años del estudio, con brotes de menor entidad en los años 2004 (n=10, 18%) y 2008 (n=7, 11%) (fig. 2). Veintisiete casos (50%) se detectaron en los meses de verano (julio-septiembre), aunque la bacteria se detectó en cualquier mes del año.

Se conoció la situación vacunal de 49 (90,7%) pacientes, no habiéndose dispuesto de esta información en 5 niños atendidos en medio ambulatorio. Un total de 27 niños (55,1%) no había recibido ninguna dosis de vacuna, 26 de los 27 menores de 3 meses de edad (96,3%). De los 21 niños mayores de 3 meses de edad sólo 1 (11 meses de edad) no había recibido ninguna dosis de vacuna (4,8%). Por otra parte, de los 22 pacientes que habían recibido alguna dosis de vacuna, sólo 6 (2 de 5,5 meses de edad y 4 de 6 o más meses) habían recibido la serie completa de la vacunación infantil DTPa.

En los 41 pacientes asistidos en el Hospital Universitario Donostia se analizó en detalle la forma de presentación de la enfermedad. El 100% presentó tos, en la mayoría de los casos (85,4%) en forma de accesos paroxísticos. Otros signos y síntomas referidos con frecuencia fueron rinorrea (68,3%),

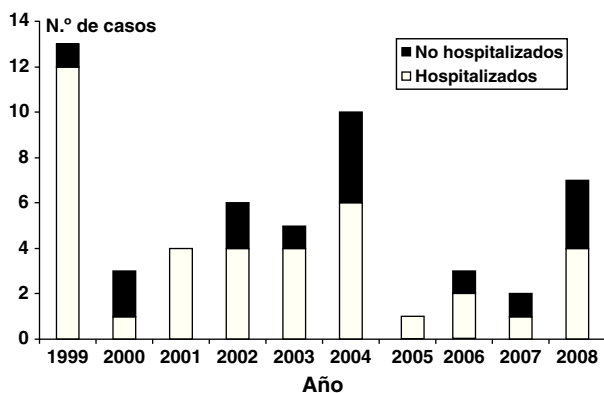


Figura 2 Distribución por año de detección de 54 casos de tos ferina en menores de 12 meses de edad.

rechazo de la toma (58,5%), episodios de cianosis (48,8%), apnea (36,6%) y vómitos desencadenados por la tos (31,7%). El gallo inspiratorio típico estuvo presente sólo en 7 casos (17%) y un 75,6% no presentaron fiebre. En el 75% de los casos se observó afectación del estado general, y en más del 50% signos de dificultad respiratoria (taquipnea, disnea, tiraje subcostal e intercostal, aleteo nasal), siendo los diagnósticos iniciales más frecuentes bronquiolitis (34%), infección de vías aéreas superiores (23%) o tos paroxística-accesos de tos (22%). Diagnósticos menos frecuentes fueron episodios de cianosis (9,8%), neumonía (7,3%) y laringitis (2,4%). Un caso se catalogó de tos ferina maligna (2,4%).

Treinta y nueve de los 54 (72,2%) pacientes requirieron ingreso hospitalario, oscilando la tasa de incidencia anual de hospitalización por tos ferina entre 13,9 y 195,8 casos por 100.000 niños menores de 1 año (media 57,8). La edad media de los pacientes ingresados fue de 70 días (rango 16-354 días; mediana 56 días), menor que la de los no ingresados, con una edad media de 141 días (rango 22-343 días; mediana 97 días) (p=0,004). Veintinueve de los 33 menores (87,8%) de 3 meses fueron hospitalizados, frente a 10 de los 21 (47,6%) de los de 3-< 12 meses de edad (p=0,001). La estancia media fue de 14,4 días (rango 2-66 días; mediana 12 días). La radiografía de tórax fue patológica en 11 de los 36 casos (30,6%), con patrón de infiltrados y atelectasias laminares. Se detectaron coinfecciones víricas (virus en aspirado nasofaríngeo) en 6 casos (11,1%) hospitalizados, 4 de ellos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

Diecisiete pacientes (31,5%) fueron hospitalizados en la UCIP, 14 (82,4%) de ellos menores de 3 meses de edad (tabla 1), siendo la estancia media en la UCIP 12,3 días (rango: 1-47). Las causas más frecuentes de hospitalización en esta unidad fueron la necesidad de soporte respiratorio y la monitorización estrecha por apnea. Otras causas fueron neumonía (n=3), convulsiones (n=2) y tos ferina maligna (n=1). La cifra de leucocitos al ingreso fue de 23.915/ μ l (rango 5.920-54.000/ μ l), siendo la PCR 26,7 mg/l (rango 1-209), ambas mayores que las obtenidas en los hospitalizados en planta (16.923/ μ l y 10,7 mg/l, respectivamente), si bien sólo la diferencia observada en la cifra de leucocitos alcanzó significación estadística (p=0,03). Dos pacientes presentaron hiponatremia marcada al ingreso (114 mEq/l y 124 mEq/l) precisando ambos ingreso en la UCIP y asistencia respiratoria con ventilación mecánica convencional. El resto de los niños fueron tratados con oxígeno suplementario.

La evolución fue favorable en el 98% de los casos, habiendo recibido todos los casos tratamiento con macrólidos (eritromicina en el 89% de los casos). Sin embargo, un niño falleció a los 49 días de vida, que debutó 4 días antes con un cuadro clínico de apneas con cianosis e hipoxemia refractaria, presentando posteriormente convulsiones y shock de rápida progresión con fracaso multiorgánico, compatible con tos ferina maligna.

Discusión

El presente estudio documenta que la tos ferina continúa siendo una enfermedad endémica, con picos cíclicos aún detectables, causante de una morbilidad importante entre menores de 12 meses de edad. La circulación de *B. pertussis* se mantiene a pesar de que la incidencia de tos ferina

Tabla 1 Características principales de los casos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (n = 17)

Fecha	Sexo	Edad (días)	Dosis de vacuna	Motivos de ingreso
05/07/1999	Mujer	16	0	Apnea, cianosis
16/07/1999	Mujer	46	0	Cianosis
20/07/1999	Varón	31	0	Apnea, cianosis
27/09/1999	Varón	47	0	Apnea, cianosis
26/10/1999	Mujer	26	0	Apnea, cianosis
20/05/2000	Mujer	52	0	Apnea, cianosis, distrés respiratorio
07/09/2001	Mujer	108	2	Apnea, cianosis
12/04/2002	Mujer	51	0	Apnea, distrés respiratorio
14/06/2002	Varón	27	0	Apnea, cianosis, distrés respiratorio
26/12/2002	Mujer	22	0	Cianosis
07/05/2004	Mujer	354	3	Distrés respiratorio
30/07/2004	Varón	20	0	Apnea, cianosis
07/05/2005	Varón	69	1	Apnea, neumonía
25/09/2006	Mujer	27	0	Cianosis
25/09/2006	Varón	91	1	Apnea, cianosis
03/04/2008	Mujer	45	0	Apnea, distrés respiratorio
28/12/2008	Varón	26	0	Apnea, cianosis

se redujo muy notablemente en Guipúzcoa desde la introducción de la vacunación infantil⁷, y de que la cobertura vacunal mínima en los últimos 20 años ha sido elevada (> 91% para las 3 dosis iniciales)⁷. La protección de la vacunación se desvanece tras 4-12 años de su administración⁸, lo que permite el mantenimiento de la transmisión y el incremento de tos ferina en adolescentes y adultos, pese a las elevadas coberturas vacunales infantiles^{1,2}. La enfermedad en adolescentes y adultos es normalmente leve y atípica (tos persistente es la manifestación más habitual) e infra-diagnosticada, constituyendo ambos una fuente importante de *B. pertussis* para la población infantil no vacunada o que no haya completado la primovacuna⁹⁻¹¹. Por tanto, las actuales estrategias vacunales no protegen adecuadamente a los menores de 6 meses contra esta enfermedad².

La tasa de incidencia anual de hospitalización por tos ferina en menores de 12 meses observada en Gipúzcoa se situó en el rango inferior de la referida para el conjunto de España en general (139,4 entre 1999 y 2005, rango 96-303/100.000 habitantes)¹² y en particular para Cataluña¹³ y Gran Canaria¹⁴, siendo más elevada que la comunicada en La Rioja¹². Aunque estas tasas están en línea con las referidas en algunos países desarrollados con cobertura vacunal elevada^{15,16}, las comparaciones deben ser valoradas con precaución, debido a diferencias en los períodos de vigilancia considerados, en los sistemas de vigilancia empleados en unos y otros países², y al importante hecho de que sólo algunos estudios se basan en casos confirmados microbiológicamente.

El 72% de los menores de 12 meses de edad con tos ferina fueron hospitalizados, siendo este porcentaje claramente superior en los de menor edad (88% de los menores de 3 meses). Es conocido que en las primeras semanas y meses de vida se presentan los cuadros clínicos más graves, siendo esta la edad en la que ocurren la mayoría de las complicaciones graves y se realizan la mayor parte de las hospitalizaciones^{12,15,17,18}. La edad de los que precisan el apoyo de la UCIP y de los que fallecen es aún menor¹⁸⁻²⁰, y de hecho, el 82% de los niños de esta serie hospitalizados en

la UCIP fueron menores de 3 meses. En esta mayor gravedad pueden influir, entre otras razones, la inmadurez propia de su corta edad y el que estos niños son demasiado jóvenes para haber sido vacunados, siendo conocido que desde la primera dosis, la vacunación presenta un efecto protector frente a la hospitalización y los cuadros clínicos más graves^{15,17,18}.

La tos sigue siendo la principal seña de identidad, habitualmente en forma de accesos, paroxísmos, tos quintosa o como tos de evolución prolongada^{19,20}. En los lactantes es infrecuente la presencia del típico gallo inspiratorio. La ausencia de sintomatología claramente reconocible explica el frecuente diagnóstico y tratamiento tardío, y favorece la aparición de un mayor número de complicaciones. En menores de 12 meses, la cianosis, los episodios de apnea, la tos accesual no quintosa y la tos emetizante son signos y síntomas que orientan al diagnóstico de sospecha de tos ferina¹⁹.

Apnea, neumonías y convulsiones se consideran las manifestaciones asociadas a la tos ferina que más frecuentemente requieren el apoyo de la UCIP¹⁶. En nuestra cohorte observamos los mismos resultados, siendo la apnea la manifestación clínica grave y motivo más frecuente de hospitalización en UCIP, seguidos de neumonía (3 casos) y convulsiones (2 casos). En los exámenes complementarios no observamos hiperleucocitosis (> 100.000 leucocitos/ μ l), considerada como marcador independiente de gravedad²¹, aunque el niño fallecido presentó una cifra elevada (77.000 leucocitos/ μ l).

Coinfecciones víricas se han descrito también en otros estudios, en ocasiones en mayor porcentaje¹⁴, especialmente con el virus respiratorio sincitial en menores de 6 meses de edad^{22,23}. El bajo porcentaje de coinfecciones detectado en nuestra región puede ser debido a la circulación preferencial de *B. pertussis* en meses cálidos en los que la actividad de los virus respiratorios es menor.

Por su corta edad (91% de los casos de esta serie eran menores de 6 meses), la mayor parte de los niños no estaba vacunado o había recibido menos de 3 dosis. Dada

la elevada incidencia de la tos ferina en lactantes, y las graves consecuencias que con frecuencia acarrea, es urgente el desarrollo de nuevas estrategias vacunales que contribuyan a proteger a este grupo de población¹. La vacunación global de adolescentes y la vacunación de padres, hermanos y convivientes con los neonatos, son dos estrategias ya recomendadas por la Global Pertussis Initiative y algunos países y comités de vacunación^{2,9,18}. Se ha observado que la principal fuente de contagio de los lactantes son los convivientes, especialmente padres y hermanos^{11,20,24}, probablemente por el mantenimiento de la circulación de *B. pertussis* en adolescentes-adultos que han perdido parcialmente la inmunidad^{10,15}. Otras alternativas son la vacunación de neonatos o la administración de una dosis de vacuna a las gestantes, que incrementaría la transferencia pasiva materno-filial de anticuerpos en la fase final del embarazo¹⁶. En la actualidad, la protección que todas estas opciones proporcionan a los lactantes, está en estudio¹⁶, no habiendo recibido aún el respaldo de la OMS¹. Otra posible medida sería armonizar el momento de administración de la primera dosis con el recomendado por la OMS (6 semanas)^{1,15}. Se ha estimado que adelantar la vacunación dos semanas (de la semana 8 a la semana 6 de vida) evitaría un 9% de las hospitalizaciones en niños de corta edad²⁵. Finalmente, se debe insistir en que la vacunación se efectúe en la edad estipulada, sin retrasos que permitan una exposición indebida a la bacteria.

En conclusión, pese a las altas tasas de cobertura vacunal, los niños menores de 6 meses continúan siendo un grupo de riesgo para tos ferina grave. Es esencial mantener una vigilancia estrecha sobre la tos ferina, tanto en lactantes como en el resto de la población, para comprender mejor su epidemiología en esta época posvacunal y diseñar estrategias preventivas que disminuyan aún más su impacto. Pediatras y médicos de atención primaria deben tener también un papel importante en este terreno, tratando de confirmar las sospechas diagnósticas. Los nuevos métodos diagnósticos de infección por *B. pertussis*, como la PCR en tiempo real, y los métodos serológicos (antitoxina pertúsica), más sensibles que el cultivo tradicional, facilitan esta labor.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Pertussis vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2010;85:385-400.
- Forsyth KD, Wirsing von König CH, Tan T, Caro J, Plotkin S. Prevention of pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. Vaccine. 2007;25:2634-42.
- Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud. Calendario de Vacunaciones recomendado (10 de Octubre de 2007). Disponible en: <http://www.msps.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/docs/c2007.pdf>.
- Tinnion O, Hanlon M. Withdrawn: acellular vaccines for preventing whooping cough in children. Cochrane Database Syst Rev. 2008:CD001478.
- SurrIDGE J, Segedin ER, Grant CC. Pertussis requiring intensive care. Arch Dis Child. 2007;92:970-5.
- Namachivayam P, Shimizu K, Butt W. Pertussis: severe clinical presentation in pediatric intensive care and its relation to outcome. Pediatr Crit Care Med. 2007;8:207-11.
- Dirección Territorial de Gipuzkoa (Unidad de Epidemiología e información). Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco. Memorias años 2000 y 2008.
- Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. Pediatr Infect Dis J. 2005;24 Suppl5:S58-61.
- Mares Bermudez J, Van Esso Arbolave D, Aristegui Fernandez J, Ruiz Contreras J, Gonzalez Hachero J, Merino Moína M, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2010. An Pediatr (Barc). 2010;72:e1-17.
- Wirsing von König CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. Lancet Infect Dis. 2002;2:744-50.
- Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret DD, Gaudelus J, Gerber M, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:293-9.
- Gil R, Moraga-Llop FA, Santos JM, Álvaro A, Gil A. Epidemiología de las hospitalizaciones atribuibles a tos ferina en niños menores de 12 meses en España (1999-2005). Vacunas. 2009;10:32-6.
- Moraga F, Roca J, Méndez C, Rodrigo C, Pineda V, Martínez A, et al. Epidemiology and surveillance of pertussis among infants in Catalonia, Spain, during 1997-2001. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:510-3.
- Horcajada Herrera I, Hernández Febles M, González Jorge R, Colino Gil E, Bordes Benítez A, Pena López MJ. Estudio clínico-epidemiológico de la infección por *Bordetella pertussis* en la isla de Gran Canaria en el período 2003-2007. An Pediatr (Barc). 2008;69:200-4.
- Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE, EUVAC-NET Group. Resurgence of pertussis in Europe. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:761-5.
- McIntyre P, Wood N. Pertussis in early infancy: disease burden and preventive strategies. Curr Opin Infect Dis. 2009;22:215-23.
- Greenberg DP, Wirsing von König CH, Heininger U. Health burden of pertussis in infants and children. Pediatr Infect Dis J. 2005;24Suppl:S39-43.
- Cortese MM, Baughman AL, Zhang R, Srivastava PU, Wallace GS. Pertussis hospitalizations among infants in the United States, 1993 to 2004. Pediatrics. 2008;121:484-92.
- Tozzi AE, Ravà L, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S, Progetto Pertosse Working Group. Clinical presentation of pertussis in unvaccinated and vaccinated children in the first six years of life. Pediatrics. 2003;112:1069-75.
- Bonmarin I, Levy-Bruhl D, Baron S, Guiso N, Njamkepo E, Caro V, Renacoq. Pertussis surveillance in French hospitals: results from a 10 year period. Euro Surveill. 2007;12(1).
- Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? Intensive Care Med. 2000;26:1512-4.
- Nuolivirta K, Koponen P, He Q, Halkosalo A, Korppi M, Vesikari T, et al. *Bordetella pertussis* infection is common in nonvaccinated infants admitted for bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J. 2010;29:1013-5.
- Cosnes-Lambe C, Raymond J, Chalumeau M, Pons-Catalano C, Moulin F, De Suremain N, et al. Pertussis and respiratory syncytial virus infections. Eur J Pediatr. 2008;167:1017-9.
- De Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, Verbakel JM, Peeters MF, Heuvelman CJ, et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. Clin Infect Dis. 2010;50:1339-45.
- Foxwell AR, McIntyre P, Quinn H, Roper K, Clements MS. Severe Pertussis in infants: estimated impact of first vaccine dose at 6 versus 8 weeks in Australia. Pediatr Infect Dis J. 2011;30:161-3.