

Original

Características epidemiológicas y clínicas de la tos ferina en los lactantes hospitalizados en Sevilla durante el periodo 2007-2011

Ángela Hurtado-Mingo^a, José María Mayoral-Cortés^b, Dolores Falcón-Neyra^a, Laura Merino-Díaz^c, Magdalena Sánchez-Agüera^c e Ignacio Obando^{a,*}

^a Sección de Infectología e Immunología Pediátrica, Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía, Consejería de Salud, Junta de Andalucía, Sevilla, España

^c Sección de Microbiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de mayo de 2012

Aceptado el 24 de octubre de 2012

On-line el 23 de diciembre de 2012

Palabras clave:

Tos ferina

Complicaciones

Epidemiología

Cuidados intensivos

RESUMEN

Introducción: A pesar de la vacunación sistemática, la tos ferina (TF) continúa produciendo una carga de enfermedad importante, especialmente entre los lactantes menores de 6 meses. El objetivo del estudio fue describir la epidemiología, las características clínicas y hematológicas y la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad de los pacientes ingresados por TF en uno de los principales centros terciarios pediátricos de la comunidad andaluza en el último quinquenio.

Métodos: Serie de casos de pacientes hospitalizados con TF entre los años 2007 y 2011, ambos inclusive.

Resultados: Hubo 39 casos de TF en el periodo de estudio, con un incremento significativo en la incidencia anual entre 2007 y 2011 ($p = 0,0003$). Se ingresaron en la UCI 11 pacientes, todos durante los años 2010 y 2011, y 2 de estos pacientes fallecieron. Los niños que requirieron ingreso en la UCI mostraron, comparados con el grupo de pacientes con hospitalización convencional, una enfermedad más atípica y con mayor incidencia al ingreso de apneas y distrés respiratorio, así como tos pertusoide menos frecuente, con menor porcentaje relativo de linfocitos y de sospecha diagnóstica inicial, mientras que los valores de la proteína C reactiva fueron más elevados y la estancia hospitalaria más prolongada.

Conclusiones: La incidencia de la TF se ha incrementado de forma muy importante en el último quinquenio entre los lactantes hospitalizados con morbilidad grave, incluyendo complicaciones inusuales y mortalidad asociada. En el contexto epidemiológico presente se debe tener un nivel de alerta elevado para el diagnóstico de la enfermedad entre los niños lactantes ingresados en las unidades de terapia intensiva porque pueden presentar manifestaciones más «atípicas» de la enfermedad que puede cursar con un curso desfavorable de muy rápida progresión.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Clinical and epidemiological features of pertussis among hospitalized infants in Seville during 2007-2011

ABSTRACT

Keywords:

Pertussis

Complications

Epidemiology

Intensive care

Introduction: Despite routine pertussis immunization, pertussis burden remains high, especially among infants. The aim of this study was to describe epidemiologic, clinical and outcome features in pediatric patients admitted to a tertiary hospital in Andalusia (Southern Spain) with confirmed *Bordetella pertussis* infection.

Methods: Retrospective descriptive study based on a review of medical records for all pediatric patients admitted to Hospital Universitario Virgen del Rocío (Seville) between January 1, 2007 and December 31, 2011.

Results: Overall, 39 patients were diagnosed with pertussis during the study period with significant higher incidence rate in 2011 compared to 2007 ($p = 0.0003$). Eleven children were admitted to the pediatric intensive care unit (ICU) in 2010 and 2011 and two of them died. Patients who were admitted to ICU presented with more atypical disease compared to controls in a conventional ward. They were less likely

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lobando@us.es (I. Obando).

to have pertussoid cough and clinical diagnosis at admission and had a smaller percentage of lymphocytes. Creactive protein values were higher and they had a longer duration of hospital stay.

Conclusion: The pertussis incidence rate increased significantly among hospitalized infants during the study period, and was associated with severe morbidity, including unusual complications, and mortality. A higher awareness of the clinical diagnosis of pertussis among infants admitted to ICU is required due to more atypical manifestations, and the risk of sudden deterioration associated to fatal outcome.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La tos ferina (TF) es una enfermedad infecciosa de muy elevada incidencia en la época prevacunal¹. La introducción sistemática de la vacuna contra *Bordetella pertussis* ha disminuido de forma importante la incidencia de la enfermedad; sin embargo, continúan ocurriendo casos, con una morbitmortalidad significativa, sobre todo entre la población de los lactantes más pequeños¹⁻⁵. A diferencia de la epidemiología tradicional de la TF, que afectaba a la población infantil, tras la introducción de la vacuna la transmisión se mantiene entre los adolescentes y adultos, en los que la enfermedad suele tener una clínica más leve y con frecuencia no es diagnosticada, lo que supone un mayor riesgo para los lactantes no vacunados o parcialmente vacunados que manifiestan una enfermedad con mayor gravedad^{1,2,4-7}. La circulación persistente de *B. pertussis* en la población y las limitaciones de las actuales estrategias de vacunación frente a la TF han propiciado un resurgimiento de la enfermedad en años recientes, que incluso ha condicionado brotes epidémicos de muy elevada magnitud, como el acontecido en California en el año 2010⁸⁻¹⁰.

Desde el año 1986 viene observándose un descenso en la incidencia de la tos ferina en España, más marcado en 1996, año en el que se introdujo una cuarta dosis de vacuna. Desde entonces, la tasa de incidencia fue inferior a 2 casos por 10⁵ hasta el año 2011, en el que, coincidiendo con la última onda epidémica de esta enfermedad, la incidencia aumentó hasta los 6,6 casos por 10⁵ (Centro Nacional de Epidemiología; ISCIII; datos no publicados). En Andalucía el patrón epidémico ha sido similar, con un importante incremento en las tasas de incidencia de TF en el año 2011 (Sistema de Vigilancia Epidemiológico de Andalucía; Consejería de Salud; datos no publicados). En el periodo 2002-2010 las tasas anuales fueron inferiores al 1 por 100.000, pero en 2011 se notificaron 235 casos de TF (tasa 2,80 por 100.000), lo que supone un incremento del 360% respecto al año 2010. Se produjeron 5 fallecimientos en el año 2011 en lactantes menores de 3 meses, cuando durante todo el periodo 2003-2010 solo se habían notificado 3 defunciones en Andalucía, y 18 defunciones en el conjunto de España durante el periodo 2003-2009.

El objetivo de este artículo es describir la epidemiología y las características clínicas y de resultado de los pacientes hospitalizados por TF en uno de los principales centros terciarios pediátricos de la comunidad andaluza en el último quinquenio y comparar las características de los pacientes de mayor gravedad clínica y requerimientos de cuidados intensivos con aquellos con hospitalización convencional. Esta información supone una estimación de la carga de enfermedad de TF en pacientes pediátricos de nuestro medio, que probablemente esté infravalorada.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes ingresados en el Hospital Universitario Infantil Virgen del Rocío (HUIVR) de Sevilla con diagnóstico de TF entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2011. La selección de los casos se hizo de acuerdo con la base de datos administrativa con los diagnósticos de alta con códigos 033, 033.0 y 033.9 siguiendo la IX Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE IX) y a los

aislamientos positivos por reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para TF identificados en la base de datos del Servicio de Microbiología de dicho hospital. Todos los pacientes se diagnosticaron de TF por RCP para *B. pertussis* en aspirado nasofaríngeo, excepto un niño trasladado desde otro centro, que se había diagnosticado en el hospital de origen por métodos serológicos. El diagnóstico molecular se realizó mediante amplificación, por RCP *real-time*, utilizando el sistema LightCycler, de una secuencia del promotor de la toxina del *pertussis*¹⁰. Esta RCP diagnóstica estuvo disponible en nuestro centro de forma rutinaria durante todo el periodo de estudio.

Se recogieron las siguientes variables de las historias clínicas analizadas: edad, sexo, estado vacunal frente a TF y número de dosis administradas, diagnóstico al ingreso, duración de los síntomas previamente al ingreso, contactos familiares con sintomatología compatible, clínica de presentación, recuento leucocitario, de linfocitos y plaquetas, proporción de linfocitos, proteína C reactiva (PCR) al ingreso y máxima, coinfección con VRS, duración de estancia hospitalaria, requerimientos de cuidados intensivos y de ventilación invasiva/no invasiva, y mortalidad. Se definió la presencia de tos pertusoide cuando el paciente presentó una clínica con accesos de tos, en salvas, con gallo inspiratorio, y se estableció la presencia de dificultad respiratoria cuando se encontraron signos tales como tiraje subcostal y/o intercostal y/o supraesternal y/o aleteo nasal, y/o polipnea con criterios ajustados para la edad¹¹.

Hemos utilizado el paquete estadístico SPSS 16.0, considerando un nivel de significación estadística de $p < 0.05$. Se ha usado el test de χ^2 o el test de Fisher, según la necesidad para la comparación de variables categóricas, y la U de Mann-Whitney para las variables continuas. Para el cálculo de las tasas de incidencia se utilizó como numerador el número de niños con diagnóstico anual de TF y como denominador los niños atendidos en el año correspondiente en la urgencia del HUIVR (la frecuencia de casos atendidos anualmente en urgencias tuvo un rango de 70.720-74.866 durante el periodo de estudio).

Resultados

Tendencia temporal

Se ingresaron un total de 39 niños con diagnóstico confirmado de TF durante el periodo de estudio. La incidencia anual de casos de TF estandarizados por urgencias atendidas fue ≤ 4 casos por 100.000 urgencias atendidas durante los años 2007-2009, y se incrementó a 18,72 y 26,72 casos por 100.000 urgencias atendidas en los años 2010 y 2011, respectivamente ($p = 0,0003$ para comparación entre 2007 y 2011) (fig. 1).

Características demográficas

Los 39 pacientes hospitalizados con diagnóstico de TF fueron < 5 meses de edad, con una mediana de edad de 44 días (rango IQ, 30-66 días) (tabla 1). Treinta y uno de los 39 niños (79%) no habían recibido ninguna dosis de vacunación frente a la TF; un caso (3%) había recibido 2 dosis, y los restantes 7 pacientes (18%), una sola dosis. Se estableció el diagnóstico de presunción de TF al ingreso en más de la mitad de los niños (54%); los restantes casos

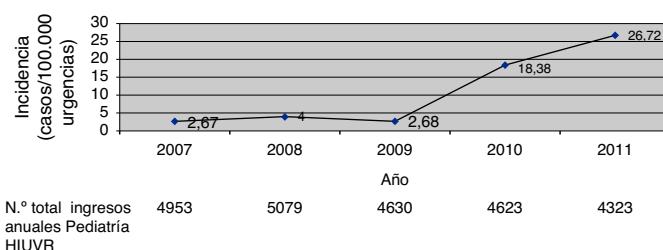


Figura 1. Evolución de la incidencia anual de casos de tos ferina hospitalizados en Hospital Universitario Infantil Virgen del Rocío.

se diagnosticaron inicialmente de bronquiolitis (39%), apneas de causa no filiada (3%) y laringitis (3%). La mediana de duración de síntomas antes del ingreso fue de 7 días, con un rango IQ entre 4 y 10 días. Se identificaron contactos familiares con sintomatología compatible con TF en 15 de los 22 pacientes (68%) en los que se pudo disponer de esta información.

Características clínicas, de laboratorio y resultado

En la tabla 1 se muestran las características clínicas, de laboratorio y resultado de los 39 niños con diagnóstico de TF. La tos fue el síntoma más frecuente (87%), seguida por cianosis (44%), dificultad respiratoria (33%) y apneas (26%). Los recuentos medios de leucocitos y linfocitos en las primeras 24 h del ingreso fueron de $27.610 \pm 20.870/\mu\text{l}$ y $17.430 \pm 9.260/\mu\text{l}$, respectivamente, con presencia de leucocitosis > 30.000 leucocitos/ μl en 11 niños (28%). Se realizó investigación etiológica de posible coinfección por VRS

en 32 pacientes, y esta se detectó en 2 (6%) de los casos. La mediana de estancia hospitalaria fue de 7 días (rango IQ, 5-11), y 11 pacientes (5 niños en el año 2010 y 6 en el 2011) requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). En este grupo de pacientes se utilizó ventilación mecánica invasiva (VMI) en 6 de los niños, y en otros 3 niños más hubo necesidad de ventilación no invasiva. Como complicaciones adicionales, un paciente presentó un síndrome hemolítico urémico, y en otro caso hubo 2 episodios de infecciones invasivas (bacteriemia relacionada con catéter por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y sepsis por *Enterobacter cloacae*). En el año 2011 fallecieron 2 pacientes con TF maligna, un cuadro caracterizado por insuficiencia respiratoria grave, hipertensión pulmonar y leucocitosis, a las 2 y a las 72 h de su ingreso en UCIP, respectivamente. Ambos presentaron un cuadro de síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) secundario a la infección. Las cifras de leucocitos máximas de estos pacientes fueron de $96.100/\mu\text{l}$ y $96.530/\mu\text{l}$, respectivamente. Fueron tratados con VMI (solo el primero recibió terapia con ventilación de alta frecuencia), y en el segundo paciente se realizó exanguinotransfusión, consiguiéndose una leucodeplección desde una cifra inicial de leucocitos de $96.530/\mu\text{l}$ hasta $27.980/\mu\text{l}$, pero posteriormente se produjo un empeoramiento clínico con fracaso multiorgánico e hipoxemia refractaria.

Los niños que requirieron ingreso en UCIP, comparados con el grupo de pacientes con hospitalización convencional, mostraron un menor grado de sospecha diagnóstica al ingreso, valores más elevados de proteína C reactiva, menor porcentaje relativo de linfocitos y de tos pertusoide, así como una estancia hospitalaria más prolongada. Además, hubo una tendencia hacia una proporción más elevada de pacientes con dificultad respiratoria y mayor cifra de leucocitos máxima entre los pacientes con ingreso en la

Tabla 1
Características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio y resultado de los 39 pacientes con tos ferina estratificados según requerimientos de cuidados intensivos

Características	Global n = 39	No UCI n = 28	UCI n = 11	p*
Demográficos				
Edad, días, mediana (rango IQ)	44 (30-66)	54 (30-69)	32 (30-53)	0,382
Sexo, H/M				
Dosis vacunación, n (%)	23/16	16/12	7/4	1
0	31 (79)	22 (79)	9 (81)	1
1	7 (18)	5 (18)	2 (18)	
2	1 (3)	1 (3)	0 (0)	0,011
Sospecha diagnóstica al ingreso, n (%)	21 (54)	19 (68)	2 (18)	
Duración de síntomas antes del ingreso, días, mediana (rango IQ)	7 (4-10)	7 (5-9)	5 (3-7)	0,841
Fuente de infección ^a , [n/N (%)]	15/22 (68)	12/16 (75)	3/6 (50)	0,334
Clínica				
Tos pertusoide, n (%)	34 (87)	26 (93)	6 (54)	0,012
Cianosis, n (%)	17 (44)	14 (50)	3 (27)	0,288
Dificultad respiratoria, n (%)	13 (33)	7 (25)	6 (54)	0,078
Apneas, n (%)	10 (28)	6 (21)	5 (45)	0,134
Neumonía, n (%)	3 (8)	2 (7)	2 (18)	0,562
Fiebre, n (%)	2 (5)	1 (4)	2 (18)	0,187
Hallazgos de laboratorio				
Leucocitos ^b X 10 ³ /mm ³ , media (DE)	27,61 ($\pm 20,87$)	25,45 ($\pm 17,49$)	31,93 ($\pm 25,56$)	0,767
Linfocitos ^b X 10 ³ /mm ³ , media (DE)	17,43 ($\pm 9,26$)	17,14 ($\pm 7,94$)	17,89 ($\pm 11,23$)	0,933
Plaquetas ^b X 10 ³ /mm ³ , media (DE)	532,81 ($\pm 147,52$)	521,75 ($\pm 128,05$)	552,85 ($\pm 155,64$)	0,618
PCR ^b , mg/l, media (DE)	12 (± 42)	4 (± 13)	1/10 (10)	0,040
Coinfección VRS ^a , [n/N (%)]	2/32 (6)	1/22 (5)	45,99 ($\pm 31,49$)	0,534
Leucocitos ^c X 10 ³ /mm ³ , media (DE)	33,11 ($\pm 26,40$)	26,37 ($\pm 19,91$)	49 (± 27)	0,092
Linfocitos, %, media (DE)	58 (± 32)	65 (± 33)	671,09 ($\pm 293,46$)	0,025
Plaquetas ^c X 10 ³ /mm ³ , media (DE)	594,81 ($\pm 191,10$)	552,85 ($\pm 159,68$)		0,139
Resultado				
Estancia media, días, mediana (rango IQ)	7 (5-11)	5 (5-7)	11 (7-21)	0,009
Mortalidad, n (%)	2 (5)	0 (0)	2 (18)	0,074

* Para la comparación no UCI vs UCI. En negrita, los valores estadísticamente significativos.

^a N = número de pacientes de los que se pudo obtener esa información.

^b Cifra al ingreso.

^c Cifra máxima.

UCIP. No hubo diferencias para el resto de características analizadas (tabla 1).

Discusión

En esta serie retrospectiva de un hospital terciario del sur de España, la incidencia de casos de TF en lactantes hospitalizados se ha multiplicado por 10 entre los años 2007 y 2011. Además, en los 2 últimos años del estudio se ingresaron un número significativo de pacientes en la UCI, y hubo 2 fallecimientos por SDRA que ocurrieron en los últimos 12 meses del estudio. Estos datos son similares a otras comunicaciones de diversas áreas geográficas y coinciden con un aumento de la incidencia de la enfermedad en nuestro medio, que mantiene un patrón epidémico cíclico con la ocurrencia de brotes epidémicos periódicos cada 2-5 años y que pueden asociarse con morbilidad importante y ocasional mortalidad entre los lactantes menores de 6 meses^{2-5,7,12,13}. Estos cambios en la incidencia de la enfermedad se han relacionado con mejorías en los programas de vigilancia epidemiológica por una mayor concienciación sobre la enfermedad y mejor capacidad diagnóstica, y también con incrementos de incidencia favorecidos por la disminución de la eficacia protectora de la vacuna con el tiempo, divergencias antigenicas entre las cepas circulantes de *B. pertussis* y los componentes de las vacunas actuales y la selección de cepas con mayor virulencia por la presión inmune vacunal^{1,5,7-9,14-16}. A este respecto, creemos que los hallazgos encontrados en nuestro centro probablemente reflejen incrementos reales en la incidencia de la enfermedad, porque durante el periodo de estudio tanto la RCP para *B. pertussis* estuvo disponible de forma rutinaria, como entre los médicos residentes se mantuvo un nivel elevado de concienciación sobre la posibilidad diagnóstica de TF en los procesos respiratorios de los lactantes pequeños. Los datos de la vigilancia epidemiológica de Andalucía y del conjunto de España apoyan la posibilidad de la existencia de un brote epidémico de mayor amplitud geográfica durante el año 2011. Para analizar esta cuestión se planea realizar un estudio prospectivo de vigilancia epidemiológica de enfermedad grave por TF entre los pacientes hospitalizados en los hospitales pediátricos terciarios de referencia de la comunidad autónoma andaluza.

Las limitaciones para el control de la enfermedad han impulsado la revisión de las actuales estrategias vacunales, y existe una importante controversia sobre las medidas de control que resultarían más efectivas para controlar la carga de enfermedad de la TF y que deben incidir en mejorar el grado de protección en el recién nacido y en lactantes pequeños como principal grupo de riesgo para enfermedad grave. Entre otras, se ha sugerido la revacunación universal del adolescente y del adulto cada 10 años^{1,5,7}, la vacunación de los contactos domiciliarios de los lactantes (estrategia del nido o *cocoon*)^{5,17,18}, la vacunación de personas con riesgo ocupacional (p. ej., trabajadores sanitarios o cuidadores en guarderías)¹⁹, el adelantamiento de la primovacunación infantil al periodo neonatal²⁰ y la vacunación de la embarazada²¹, lo que ha sido recientemente recomendado en Estados Unidos por el Comité Asesor de las Prácticas de Inmunización para las mujeres embarazadas que no hubieran recibido previamente Tdap y a partir de la semana 20 de gestación¹⁸.

En el presente estudio, uno de cada 4 pacientes requirió ingreso en la UCIP. Estos niños con una enfermedad de mayor gravedad presentaron valores de PCR y un porcentaje relativo de linfocitos significativamente más elevados, a la vez que hubo una menor sospecha diagnóstica inicial, lo que podría estar en relación con una presentación clínica más «atípica», con una tendencia a cuadros con mayor dificultad respiratoria y con tos pertusoide menos prominente. Estos hallazgos son similares a los comunicados previamente en un estudio multicéntrico realizado en las UCI de Londres, donde

la TF solo se sospechó clínicamente al ingreso en el 28% de los pacientes, frente al 75% en el caso de los niños ingresados en planta, y alertan sobre la necesidad de incrementar el nivel de alerta para el diagnóstico de TF entre los lactantes pequeños con dificultad respiratoria y/o apneas en las UCI en las actuales circunstancias epidemiológicas²². En ocasiones, la presentación atípica de la enfermedad en forma de apneas o de dificultad respiratoria en época de alta prevalencia de bronquiolitis hace que se retrase el diagnóstico de TF al ingreso y, por tanto, se infraestime la gravedad de esta enfermedad. Debe además considerarse que en los lactantes con cuadros de dificultad respiratoria ingresados en la UCI no puede excluirse el diagnóstico de TF por la identificación de una etiología viral porque son posibles las coinfecciones, que se describen en aproximadamente el 10% de casos, siendo la más frecuente con VRS²³. Este fue el único agente viral estudiado en nuestra serie, y se identificó en 2 de 32 pacientes (6%).

Dos de los pacientes admitidos en la UCIP presentaron un cuadro de TF maligna y fallecieron por SDRA: en el primer caso con un curso fulminante, y el segundo paciente, que tuvo una progresión más lenta, fue tratado con leucodeplección, con resultado desfavorable. La mortalidad asociada a la TF maligna es muy elevada²⁴. En un reciente estudio realizado en un centro único, la instauración de un protocolo de leucofiltración agresiva en pacientes <3 meses ingresados en la UCIP por TF grave y con leucocitosis marcada mejoró de forma significativa la supervivencia comparada con controles históricos (90 vs 44%), y aunque estos hallazgos deben ser validados en futuros estudios de mayor amplitud, apoyan la instauración de protocolos con este tipo de manejo agresivo para los pacientes con TF de riesgo elevado de mortalidad, y más aún cuando la ventana de actuación temporal es muy reducida²⁵.

Uno de los pacientes de la serie desarrolló un síndrome hemolítico urémico, que es una complicación muy rara en la infección por *B. pertussis*, descrita previamente en solo 5 pacientes²⁶. Otro niño desarrolló 2 infecciones invasivas durante la fase de convalecencia de la enfermedad, y estas podrían estar relacionadas patogénicamente con la inmunoparálisis, o inmunodeficiencia funcional transitoria, que la infección por *B. pertussis* produce²⁴. Estas manifestaciones clínicas inusuales en el curso evolutivo de la TF podrían ser observadas con mayor frecuencia por la creciente incidencia de la enfermedad.

En resumen, la incidencia de la TF se ha incrementado significativamente a lo largo del último quinquenio entre los lactantes hospitalizados en nuestro centro con morbilidad grave, incluyendo complicaciones inusuales y mortalidad asociada. En estudios colaborativos nacionales se deben analizar las características epidemiológicas de la enfermedad en nuestro medio con el fin de modificar las actuales estrategias vacunales frente a la TF, y se debe además mantener un nivel de alerta elevado para el diagnóstico de la enfermedad entre los niños lactantes ingresados en las unidades de terapia intensiva por las manifestaciones más «atípicas» de la enfermedad y por la posibilidad de un curso desfavorable de muy rápida progresión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cherry JD. The present and future control of pertussis. Clin Infect Dis. 2010;51:663-7.
- Kowalzik F, Barbosa AP, Fernandes VR, Carvalho PR, Avila-Aguero ML, Goh DY, et al. Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:238-42.
- 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;29:265-7.

4. Crespo I, Cardeñosa N, Godoy P, Carmona G, Sala MR, Barrabeig I, et al. Epidemiology of pertussis in a country with high vaccination coverage. *Vaccine*. 2011;29:4244-8.
5. Zepp F, Heininger U, Mertsola J, Bernatowska E, Guiso N, Roord J, et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:557-70.
6. Bamberger ES, Srugo I. What is new in pertussis? *Eur J Pediatr*. 2008;167:133-9.
7. Moraga-Llop FA, Campins-Martí M. Nuevas perspectivas en la tosferina en el siglo XXI. ¿Estamos fracasando en su control? *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2011;29:561-3.
8. Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012—the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med*. 2012;367:785-7.
9. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med*. 2012;367:1012-9.
10. Matthews RC, Golbang N, Brück WM, Owen D, Bailey A, Weston V, et al. Semi-quantitative polymerase chain reaction enzyme immunoassay for the diagnosis of pertussis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18:748-50.
11. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66 Suppl 2:ii1-23.
12. Aristimúno H, Muga O, Cilla G, Piñeiro L, Zapico MS, Pérez-Yrza EG. Tos ferina en el primer año de vida en una región con elevada cobertura vacunal. *An Pediatr*. 2011;75:194-8.
13. Nieves DJ, Singh J, Ashouri N, McGuire T, Adler-Shohet FC, Arrieta AC. Clinical and laboratory features of pertussis in infants at the onset of a California epidemic. *J Pediatr*. 2011;159:1044-6.
14. He Q, Mertsola J. Factors contributing to pertussis resurgence. *Future Microbiol*. 2008;3:329-39.
15. Mooi FR, van Loo IH, van Gent M, He Q, Bart MJ, Heuvelman KJ, et al. *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1206-13.
16. Kallonen T, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Elomaa A, Lutyńska A, Fry NK, Mertsola J, et al. Differences in the genomic content of *Bordetella pertussis* isolates before and after introduction of pertussis vaccines in four European countries. *Infect Genet Evol*. 2011;11:2034-42.
17. Healy CM, Rennell MA, Baker CJ. Implementation of cocooning against pertussis in a high-risk population. *Clin Infect Dis*. 2011;52:157-62.
18. WHO Publication. Pertussis vaccines: WHO position paper—recommendations. *Vaccine*. 2011;29:2355-6.
19. 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;29:209-15.
20. Halperin BA, Halperin SA. The reemergence of pertussis and infant deaths: is it time to immunize pregnant women? *Future Microbiol*. 2011;6:367-9.
21. Center for Disease Control Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60: 1424-6.
22. Surridge J, Segedin ER, Grant CC. Pertussis requiring intensive care. *Arch Dis Child*. 2007;92:970-5.
23. Nuolivirta K, Koponen P, He Q, Halkosalo A, Korppi M, Vesikari T, et al. *Bordetella pertussis* infection is common in non-vaccinated infants admitted for bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:1013-5.
24. Sawal M, Cohen M, Irazuzta JE, Kumar R, Kirton C, Brundier MA, et al. Fulminant pertussis: a multi-center study with new insights into the clinico-pathological mechanisms. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:970-80.
25. Rowlands HE, Goldman AP, Harrington K, Karimova A, Brierley J, Cross N, et al. Impact of rapid leukodepletion on the outcome of severe clinical pertussis in young infants. *Pediatrics*. 2010;126:816-22.
26. Obando I, Camacho MS, Falcón-Neyra D, Hurtado-Mingo A, Neth OW. Atypical hemolytic uremic syndrome associated with *Bordetella pertussis* infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:1210.