

Brote epidémico de tos ferina en una población con una elevada cobertura de vacunación. Diagnóstico en Atención Primaria

M. Sánchez Calderón^a, A.L. Moro Rodríguez^a, M.F. Domínguez Berjón^b, S. Marentes Uceda^c, M.J. Grifo Peñuelas^c y R. García Quiroga^c

^aPediatra del Centro de Salud Velilla San Antonio. Área 2. ^bEpidemióloga del Servicio de Salud Pública del Área 2.

^cMédico de familia del Centro de Salud de Velilla de San Antonio. Área 2. Equipo de Atención Primaria de Mejorada del Campo. Consultorio local de Velilla de San Antonio. Área 2 de Madrid.

OBJETIVOS. Describir la investigación clínico-epidemiológica y el diagnóstico de un brote pertusoides en una localidad del Área 2 de Madrid con alta cobertura de vacunación frente a tos ferina.

MÉTODOS. Se consideró caso sospechoso de tos ferina a aquel que presentase una enfermedad catarral de al menos dos semanas de evolución. La búsqueda de casos fue retrospectiva y prospectiva. Se aplicó un cuestionario diseñado por Salud Pública tanto a los casos como a los contactos escolares. En 9 casos se realizó cultivo de exudado nasofaríngeo para *Bordetella pertussis* y en 32 se realizó estudio serológico para *Bordetella* por muestra única y otros patógenos respiratorios.

RESULTADOS. Se identificaron un total de 57 casos sospechosos. La clínica fundamental fue tos prolongada sin los tres estadios típicos de la forma clásica. La edad media fue de 9 años. En 28 casos los datos serológicos apoyaban la infección aguda por tos ferina, y en el único caso con muestras pareadas se pudo confirmar el diagnóstico por seroconversión. Todos los cultivos fueron negativos. No hubo diferencias significativas entre los casos y los contactos al comparar el estado de vacunación.

CONCLUSIÓN. La tos ferina causa aún brotes epidémicos en sujetos correctamente vacunados, por lo que ante una tos prolongada es preciso mantener un alto índice de sospecha. En vacunados la clínica es más inespecífica y menos grave. La serología por muestra única puede ser útil en el diagnóstico.

Palabras clave: tos ferina, brote epidémico, clínica, pruebas serológicas, vacuna tos ferina.

OBJECTIVES. Describe the clinical-epidemiological investigation and diagnosis of a pertussis outbreak in an Area 2 location of Madrid with high vaccination coverage against whooping cough.

METHODS. A case suspected to be whooping cough was considered to be one presenting a cold of at least two weeks course. The search for cases was retrospective and prospective. A questionnaire designed by Public Health was applied both to the cases as well as to school contacts. Nasopharyngeal exudate culture was performed for *Bordetella pertussis* in 9 cases and a serological study for *Bordetella* by single sample and other respiratory pathogens was performed in 32 cases.

RESULTS. A total of 57 suspicious cases were identified. The basic symptom was prolonged cough without the three typical stages of the classical form. Mean age was 9 years. In 28 cases, the serological data supported acute infection by whooping cough and in the only case with paired samples, diagnosis by seroconversion could be verified. All the cultures were negative. There were no significant differences between the cases and contacts on comparing the vaccination state.

CONCLUSION. Whooping cough still causes epidemic outbreaks in correctly vaccinated subjects, so that when faced with a prolonged cough, it is necessary to maintain a high index of suspicion. The symptom is more non-specific and less serious in vaccinated subjects. Serology by single sample may be useful in the diagnosis.

Key words: whooping cough, epidemic outbreak, symptoms, serological tests, whooping cough vaccine.

INTRODUCCIÓN

La introducción de la vacuna DTP en los años 50 disminuyó significativamente la morbilidad y mortalidad por

tos ferina; pero a pesar de las altas coberturas vacunales alcanzadas la enfermedad no se ha conseguido erradicar y en las últimas dos décadas se ha observado un aumento de la incidencia de esta enfermedad en países como Estados Unidos¹, Holanda² o Australia³. En España la incidencia en los últimos años muestra una tendencia descendente desde 1986. En 1997, año en el que la tos ferina pasa a ser de declaración individualizada, la incidencia fue de 2,78 por 100.000 habitantes pasando a ser de 0,96 en el año

Correspondencia:
M. Sánchez Calderón.
Avenida de los Andes, 22, bloque H, 2º A.
28042 Madrid.
Correo electrónico: margasan@ya.com.

2001^{4,5}; sin embargo sigue produciendo brotes epidémicos en nuestro país⁶⁻⁸, y estudios recientes de seroprevalencia realizados en España demuestran que la circulación de *Bordetella pertussis* es todavía elevada^{9,10}.

Este aumento de la incidencia se ha producido tanto en grupos poblacionales no vacunados o mal vacunados^{11,12}, como en grupos poblacionales adecuadamente vacunados^{2,13-16}.

El principal factor que ha contribuido al resurgimiento de la tos ferina ha sido el aumento de casos en adultos y adolescentes susceptibles¹⁷. Según el *Centers for Disease Control* (CDC) de los Estados Unidos de Norteamérica, el porcentaje de casos de tos ferina en adolescentes y adultos pasó a ser del 15,1% en 1977-1979 a un 26,9% en 1992-1993¹⁸. Durante el período 1997-2000 el 49% de los casos en EE.UU. eran mayores de 10 años¹⁹. Este incremento se debe en parte a una persistencia de la circulación de *Bordetella pertussis* en la comunidad, a la disminución de la inmunidad con el tiempo en sujetos previamente vacunados, y a un mayor reconocimiento de la enfermedad en adolescentes y adultos^{16,18,20}.

En sujetos previamente vacunados el cuadro clínico es más inespecífico y ocasionalmente subclínico^{20,21}, ello junto a la baja sospecha clínica por considerarse muy improbable en vacunados y la dificultad de su diagnóstico por laboratorio, hacen de la tos ferina una entidad difícil de diagnosticar en niños mayores y adolescentes²¹.

El objetivo de este trabajo es describir la investigación clínico-epidemiológica y el diagnóstico de un brote pertuosoide en una localidad del Área 2 de Madrid con alta cobertura de vacunación frente a tos ferina.

SUJETOS Y MÉTODOS

En el mes de mayo de 2002 se notificó a Salud Pública del Área 2 la sospecha de tos ferina en 3 niños (dos de 9 años y uno de 6 años, hermano de uno de ellos) que acudían al colegio de Educación Primaria de Velilla de San Antonio, una localidad con cerca de 10.000 habitantes situada en la zona este de la Comunidad de Madrid. Se comenzó la investigación de un posible brote y la adopción de las medidas de control.

El estudio del brote incluye una parte descriptiva de las características clínico-epidemiológicas de todos los casos detectados en la localidad así como una parte analítica mediante un estudio de cohortes en el colegio de primaria para analizar posibles diferencias entre los casos y los contactos escolares que no enfermaron.

Se consideró caso sospechoso de tos ferina a aquel que presentase una enfermedad catarral de al menos dos semanas de duración (definición de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica)²². Se definió caso probable si existían títulos de anticuerpos frente a *Bordetella* con niveles diagnósticos de especificidad >95% respecto a la población general²³ y caso confirmado si existía cultivo positivo o una seroconversión en muestras pareadas de al menos 4 veces el título de anticuerpos. El período de tiempo considerado para incluir un caso en este brote ha sido

desde finales de febrero (semana 9) a principios de julio (semana 27) del año 2002. Se consideró dicho período ya que desde finales de marzo habíamos observado un mayor número de casos de tos de larga evolución, que en principio atribuimos a un virus *parainfluenzae* aislado en uno de los niños de dicho colegio.

Para la detección retrospectiva de casos revisamos las historias clínicas de los niños de primaria de dicha escuela para comprobar si cumplían el criterio de caso sospechoso. Los alumnos que no cumplían la definición de caso sospechoso se consideraron contactos. A partir de mayo se inició una vigilancia activa desde Atención Primaria y Especializada con la notificación de los nuevos casos y la realización de estudios de laboratorio.

Salud Pública diseñó un cuestionario que se aplicó tanto a casos como a contactos escolares y que incluía variables de persona (edad, sexo, estado vacunal, clínica de los casos, contacto previo con caso conocido de tos ferina y tipo de contacto, resultados de laboratorio y tratamiento antibiótico), de lugar (colegio, aula, domicilio y localidad de residencia) y de tiempo (inicio de los síntomas, tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la toma de las muestras, fechas de administración de las vacunas y tiempo transcurrido desde la última dosis).

Se realizaron cultivos de exudado nasofaríngeo en 9 pacientes en medios selectivos para *Bordetella* sp. (Bordet-Gengou y agar-carbón con 10% de sangre de caballo y 40 mg/l de cefalexina). Los estudios serológicos de tos ferina en 32 pacientes, con determinación de inmunoglobulina G (IgG) total frente a *Bordetella pertussis* así como anticuerpos IgG e inmunoglobulina A (IgA) frente a toxina *pertussis* (TP) y hemaglutinina filamentosa (HAF), se realizó mediante ELISA (Pertusscan, Eurodiagnostica, Suecia). En un caso fue posible comparar muestras en fase aguda y convaleciente y se realizó estudio de seroconversión. Los resultados de las determinaciones serológicas frente a tos ferina se expresaron como unidades de absorbancia (UA). El criterio de interpretación de resultados diagnósticos de infección en sujetos vacunados fue si IgG-HAF > 1,2 UA, IgA-HAF > 0,6 UA, IgG-TP > 2,0 UA o IgA-TP > 0,3 UA. En 18 casos se realizó diagnóstico serológico diferencial con otros patógenos respiratorios como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, virus sincitial respiratorio, adenovirus e influenza A y B mediante la técnica de fijación de complemento (antígenos de Virion, Suiza).

Las diferencias se han considerado significativas para un valor de $p \leq 0,05$ y han sido evaluadas por medio de la prueba de varianza de una vía (ANOVA) para el caso de las variables cuantitativas y mediante la prueba de la χ^2 para las variables categóricas. Se calcularon los riesgos relativos (RR) frente a diferentes variables con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Se calculó la efectividad vacunal²⁴ (EV) usando la fórmula $EV = TA \text{ no vacunados} - TA \text{ vacunados} / TA \text{ no vacunados}$ por 100, en la cual TA es la tasa de ataque (número de casos dividido entre el total de expuestos), “no vacunados” se consideran los que han recibido menos de tres dosis de DTP y “vacuna-

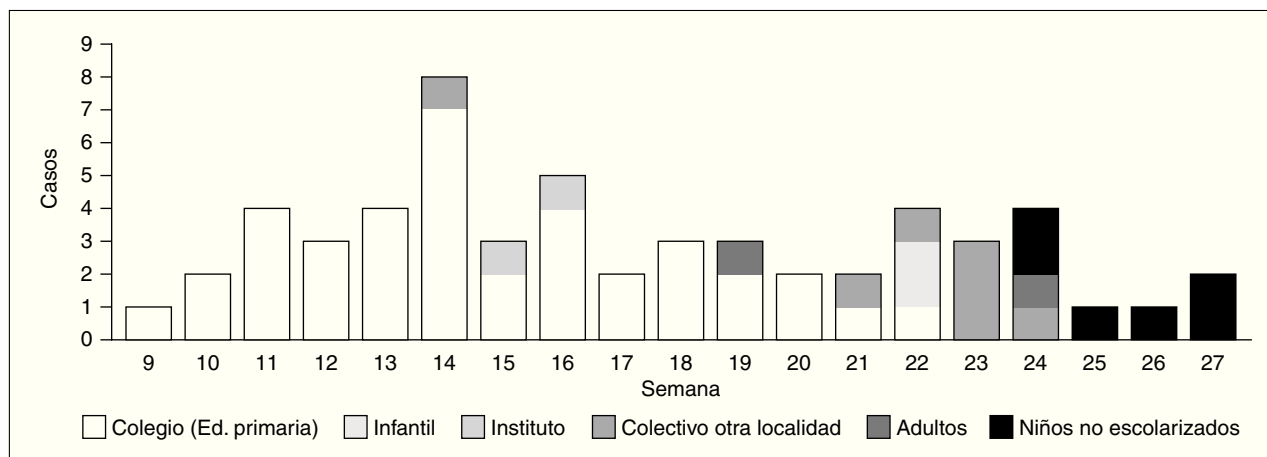


Figura 1. Curva epidémica del brote.

dos" son los que han recibido tres o más dosis de DTP. Para los cálculos estadísticos se utilizó el programa EpiInfo Versión 6.04.

Como medidas de control del brote se indicó tratamiento preventivo con eritromicina a los contactos cercanos de los casos con sospecha clínica de tos ferina (convivientes en el domicilio principalmente). No se realizó quimiopprofilaxis en ninguna aula debido al retraso en el diagnóstico de los casos. En los contactos menores de 7 años con menos de 4 dosis se completó la vacunación.

RESULTADOS

En el período de tiempo estudiado se han identificado un total de 57 sospechas de tos ferina. En 32 se realizó estudio serológico y de ellas en 28 se han obtenido datos serológicos con niveles de especificidad > 95%, por lo que estos casos (49,1%) se consideran casos probables. En un único caso se dispuso de muestras pareadas para el estudio de seroconversión, detectándose un aumento superior a 4 veces en los valores de anticuerpos (en términos de UA) para IgG-TP e IgA-HAF y superior a 2 veces para IgG-HAF. No se obtuvo ningún cultivo positivo para *Bordetella pertussis*. Las serologías frente a los otros patógenos fueron negativas.

La mayoría de casos inició los síntomas en la semana 14 aunque entre las semanas 11 y 24 la distribución de casos fue bastante uniforme (fig. 1). Los casos iniciales fueron alumnos del colegio de primaria del municipio, colectivo al que pertenecían 38 de los casos sospechosos de este brote (66,7%). Del resto de niños: 5 acudían al centro público de educación infantil, 2 al instituto, 3 no estaban escolarizados y 7 acudían a centros escolares fuera de la localidad.

La distribución por sexo fue similar (29 varones y 28 mujeres) y el grupo etario más afectado fue el de 6 a 10 años (61,4%) con una edad media de 9 años y una mediana de 8. Dos adultos de 36 y 40 años, padres de niños con tos ferina, presentaron clínica y serología positiva. No hubo ningún afectado menor de un año.

La duración media de la tos fue de 36 días y un máximo de 90 días (tabla 1). Ningún caso precisó hospitalización.

Todos recibieron tratamiento con eritromicina oral a dosis de 40 mg/kg/día (en adultos 500 mg cada 8 horas) durante 14 días. La tolerancia fue buena y sólo en 4 casos por trastornos digestivos se sustituyó por azitromicina en dos casos y claritromicina en los dos restantes. En aquellos casos que se instauró el tratamiento antibiótico de forma más precoz la duración de la tos fue menor.

La mayoría de los casos tenían 3 dosis de vacuna DTP (40,3%) o 4 dosis (42,1%), teniendo incluso algunos 5 dosis (8,8%).

Respecto a la afectación en el colegio de primaria de la localidad, señalar que este colegio tiene 613 alumnos, la mayoría de los cuales (91,2%) tienen historia clínica en el Centro de Salud. A partir de la revisión de estas historias así como de la detección prospectiva de nuevos casos se identificaron 38 casos (tasa de ataque global de 6,8%). El colegio incluye los cursos de 1.º a 6.º, distribuidos en 28 aulas, y los casos se distribuyeron en 18 aulas con tasas de ataque de 4,5% a 26,3%, siendo los cursos más afectados 1.º y 3.º (tabla 2). Respecto al estado de vacunación no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los contactos respecto al número de dosis. La efectividad vacunal de la vacunación con 3 o más dosis de DTP frente a la vacunación con menos de 3 dosis fue de 67,1% (IC 95%: -58,4% a 93,1%). Tampoco se han observado diferencias estadísticamente significativas en

Tabla 1. Síntomas de los casos (n = 57)

	N	%
Tos de más de 2 semanas	57	100
Tos en accesos	46	80,7
Secreción nasal	30	52,6
Tos emetizante	27	47,4
Estridor	9	15,8
Apnea	5	8,8
Cianosis	2	3,5

Tabla 2. Distribución de los casos del colegio de primaria, tasas de ataque y riesgo de enfermar según sexo, curso y número de dosis de vacuna DTP

	Casos N	Contactos N	Total * N	Tasa de ataque (%)	RR (IC del 95%)
Total	38	521	559	6,8	
Sexo					
Hombre	18	261	279	6,9	1
Mujer	20	260	280	7,1	1,1 (0,6-2,0)
Curso					
1.º	11	89	100	11,0	1
2.º	5	85	90	5,5	0,5 (0,2-1,4)
3.º	10	82	92	10,9	1,0 (0,4-2,2)
4.º	4	101	105	3,8	0,3 (0,1-1,0)
5.º	8	88	96	8,3	0,8 (0,3-1,8)
6.º	0	76	76	0	—
Número dosis DTP					
5 dosis	2	24	26	7,1	1
4 dosis	16	154	170	8,6	1,2 (0,3-5,0)
3 dosis	17	265	282	5,7	0,8 (0,2-3,2)
< 3 dosis	2	7	9	18,2	2,9 (0,5-17,6)
Desconocido	1	71	72		

*yDel total de 613 alumnos del colegio no se han incluido 54 (8,8%) en los que se desconoce si presentaron o no la enfermedad.

casos y contactos respecto al tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna DTP (tabla 3).

DISCUSIÓN

El brote de tos pertusoide descrito se ha considerado de tos ferina a partir de lo siguiente: las características clínico-epidemiológicas de los casos, la seroconversión observada para varias combinaciones antígeno-anticuerpo en el único caso con muestras pareadas, los resultados de la detección de niveles muy elevados de anticuerpos (con una especificidad > 95%) en muestras únicas, y en la exclusión de otros posibles patógenos.

Un factor epidemiológico que contribuyó a la extensión del brote es el alto índice de contacto entre los estudiantes a nivel escolar y extraescolar. Cuando comienza el periodo vacacional el brote remite como ocurrió en el brote de Castellón²⁵, lo que demuestra que las aulas son un importante factor de difusión de la enfermedad. El factor más importante desencadenante del brote fue el retraso en el diagnóstico y en el tratamiento de los casos primarios. De hecho el retraso en el diagnóstico es crítico, ya que el inicio del tratamiento después de tres semanas no acorta el curso de la enfermedad ni previene los casos secundarios²⁶.

Este retraso en el diagnóstico se debió a la baja sospecha de tos ferina en niños correctamente vacunados. La manifestación clínica fundamental fue una tos prolongada, que al ser reinterrogados por la persistencia de los síntomas resultó ser en accesos en el 80% de los casos junto a síntomas catarrales, sin presentarse los tres estadios típicos de la enfermedad. La sintomatología típica de tos ferina suele presentarse en sujetos no vacunados, en los que además es más grave¹⁵. En sujetos previamente inmunizados

Tabla 3. Estado de vacunación con DTP en el colegio de primaria: tiempo medio desde la última dosis

	Casos Meses	Contactos Meses	Valor p
5 dosis	29,5	13,4	0,12
4 dosis	67,1	70,2	0,65
3 dosis	113,5	114,6	0,74
< 3 dosis	89,5	67,7	0,08

es frecuente la aparición de cuadros más anodinos y ocasionalmente subclínicos²⁶⁻²⁸. Wright et al²⁰ refieren la tos como único síntoma en adultos inmunizados que padecían tos ferina y estudios prospectivos sugieren que el 20%-25% de los adultos con tos persistente podrían tener tos ferina^{20,29}. En la serie de Christie et al sobre un brote de tos ferina en Cincinnati¹⁶ el estado de vacunación no afectó a la severidad de la enfermedad. En dicho brote parece ser que la vacuna de células enteras no protegió a los sujetos inmunizados.

En uno de los primeros niños se identificó en un cultivo nasofaríngeo el virus *parainfluenzae*, al que se le atribuyó la etiología de la tos pertusoide, lo cual retrasó el diagnóstico. Está recogida en la literatura la coexistencia de *Bordetella pertussis* con otros agentes infecciosos, y con virus como el *parainfluenzae* 1, 2, y 3³⁰.

El cultivo tiene una excelente especificidad y es considerado como el principal criterio para el diagnóstico, pero es una prueba de baja sensibilidad³¹. En los 9 casos que se realizó cultivo el resultado fue negativo. Las causas pueden ser varias. Se recogió en niños con tos de más de 10 días de evolución, y el aislamiento es inusual en este estadio de la enfermedad^{20,31}. *Bordetella pertussis* es una bacteria muy lábil que requiere un transporte a laboratorio rápido³¹ y nuestro municipio está a 24 km del laboratorio de referencia. Las muestras se recogieron por frotis, siendo el aspirado de moco nasofaríngeo el método que aporta más sensibilidad³¹. En sujetos previamente vacunados hay un menor cociente de cultivos positivos entre los infectados²⁰ y algunos de estos pacientes habían sido tratados previamente con antibióticos. En otros estudios también se obtuvieron pocos cultivos positivos³² y en la serie de Wright²⁰ ninguno de sus pacientes tuvo cultivos positivos al igual que en la nuestra.

En 28 de nuestros pacientes los resultados serológicos apoyan el diagnóstico de tos ferina. Los métodos serológicos constituyen la principal herramienta en los casos en los que el diagnóstico se ha demorado³¹. La confirmación por serología se lleva a cabo de forma tradicional mediante la demostración de una seroconversión clara (aumento de dos o mejor cuatro veces el nivel de anticuerpos) de una muestra convaleciente respecto a una muestra inicial^{31,33}. Sin embargo no es frecuente encontrar este aumento entre ambas fases en adultos y en vacunados, ni incluso en sujetos con enfermedad confirmada por cultivo²⁰, ya que es difícil obtener una muestra de suero antes de que se eleve el nivel de anticuerpos, que es lo que ocurre muy rápidamente en sujetos previamente inmuni-

zados³⁴. En este brote en el único niño que dispusimos de muestras pareadas hubo una seroconversión clara. En la serie de Wright et al²⁰ sólo el 12% de los pacientes con tos ferina tuvieron un aumento claro de 4 veces el título de anticuerpos.

Como nosotros otros investigadores también han usado un único valor serológico como evidencia de infección aguda por tos ferina^{14,20,32}. El estudio serológico en muestra única puede ser muy útil e incrementar el número de pacientes diagnosticados respecto a la seroconversión clásica³⁵. El anticuerpo más utilizado y útil en el diagnóstico con muestra única es la IgG frente a la TP³⁵. El diagnóstico con muestra única exige disponer de datos de control representativos de la población general que permitan establecer criterios de especificidad y hay que tener en cuenta que la dinámica de producción de anticuerpos tras la infección por *Bordetella pertussis* varía entre niños vacunados y los no vacunados³⁵.

Seguendo a algunos autores³⁶ en 27 de nuestros casos habría "evidencia de laboratorio" de infección por *pertussis*; en el único caso que se demostró seroconversión sería con "confirmación por laboratorio". En el resto de casos con sospecha clínica que no se realizó serología, podemos considerarlos con bastante probabilidad como casos clínicos por tener tos de más de 15 días de evolución sin otra causa que lo justifique, ya que durante un brote el diagnóstico puede realizarse por el cuadro clínico con una sensibilidad del 84% y una especificidad del 63%^{28,37}. En nuestro brote el grupo de edad más afectado fue de 6-10 años, con una edad media de 9 años, edad menor que la que aparece en otras series en niños correctamente vacunados y edad escolar^{13,14}. En estudios realizados en enfermos hospitalizados en un servicio de Pediatría, y aquellos con enfermedad confirmada por cultivo, la edad media de los pacientes es menor⁸. Esto se explica porque los niños mayores toleran mejor la enfermedad y se suele iniciar el tratamiento de forma ambulatoria y más tardíamente, por lo que los resultados bacteriológicos son con frecuencia negativos. En nuestro brote no hubo ningún caso menor de un año, lo que es un hallazgo inusual en un brote de tos ferina.

Los meses de mayor incidencia fueron de abril a junio, que coincide con lo descrito en la literatura^{7,8,38}.

Las tasas de ataque en el colegio de primaria del municipio fueron similares a las descritas en otros colectivos tanto no vacunados¹² como correctamente vacunados¹³. Al comparar el estado de vacunación (número de dosis y tiempo transcurrido desde la última dosis) no había diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los alumnos no infectados, aunque en los contactos parece ejercer un efecto protector la quinta dosis de vacuna. Esto mismo ocurrió en el brote de Massachusetts descrito por Muireann¹⁴ en una población escolar; no se encontró una mayor tasa de ataque asociada a una mayor edad o mayor número de años desde la última dosis de vacuna como podría ser esperado por la pérdida de la inmunidad.

La inmunidad natural disminuye con el tiempo y la conferida por la vacuna es inferior a la adquirida por in-

fección natural¹⁷. A los 4 años de la última dosis la eficacia vacunal es del 84% y disminuye hasta el 46% a los 7 años³⁹. La eficacia de la vacuna de células enteras puede oscilar entre el 84% y el 100%⁴⁰ y se correlaciona con el número de dosis recibidas⁴¹. Por ello y ante la incidencia creciente de casos en adolescentes y adultos algunos expertos recomiendan la vacunación universal frente a la tos ferina a los 14 años^{17,38}. La reciente comercialización de la primera vacuna acelular de la tos ferina con componente antigénico reducido así lo permite, y el Comité Asesor de vacunas de la Asociación Española de Pediatría lo ha incluido en el calendario del año 2003⁴².

En conclusión, la tos ferina aún existe y debemos considerarla en el diagnóstico diferencial de tos persistente en niños en edad escolar a pesar de una correcta vacunación. Es fundamental mantener la sospecha clínica de cara a un diagnóstico precoz que permita un control temprano de los brotes. Es importante intentar el diagnóstico de laboratorio, y la serología por muestra única puede ser de gran utilidad. Con datos reales de incidencia será posible planificar de una manera efectiva y eficiente los programas de vacunación de la población y conseguir finalmente una reducción de la enfermedad.

Agradecimientos

A Juan Carlos Sanz Moreno del Laboratorio Regional de Salud Pública, a Antonio Moreno Civantos y Paloma García Rubio del Servicio de Salud Pública del Área 2, a la Dirección del Colegio Público de Primaria de Velilla de San Antonio (C.P. Valdemera), así como a todos los profesionales de enfermería y administración del EAP Mejorada-Velilla, por su importante trabajo en la recogida de muestras y tramitación en un centro con una gran carga asistencial habitual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bass JW, Stephenson SR. The return of *pertussis*. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:141-4.
2. De Melker HE, Conyn Van Spaendonck MA, Rumke HC, Van Wijnngaarden JK, Mooi FR, Schellekens JFP. *Pertussis* in The Netherlands: an outbreak despite high levels of immunization with whole-cell vaccine. *Emerg Infect Dis* 1997;3:1672-4.
3. Cordova SP, Gilles MT, Brees MY. The outbreak that had to happen: *Bordetella pertussis* in north-west Western Australia in 1999. *Commun Dis Intell* 2000;24:375-9.
4. Pizarro A, Pachón J. Situación actual de tétanos y tos ferina. *Bol Epidemiol Sem* 1998;6:300-3.
5. Comentario epidemiológico de las enfermedades de declaración obligatoria y sistema de información microbiológica. Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. España. Año 2001. *Bol Epidemiol Sem* 2002;10:49-60.
6. Gomez V, Gresa M, Feliz J, García P, Carboné A, De Juan F. Tos ferina. Revisión de 245 casos en edad Pediátrica. *Acta Pediatr* Española 1991;49:678-82.
7. Montiano Jorge JL, Lascoz Huerta A, Amiana Perez de Villareal C, Mendía Gutierrez M, Benito Fernández J, Santiago Burruchaga M, et al. Tos ferina. Estudio de una epidemia. *An Pediatr* 1992;37:184-6.
8. Francis Centeno M, Borque Andrés C, Del Castillo Martín F, Díez Sebastián J, García Hortelano J. Tos ferina: Estudio retrospectivo de los casos diagnosticados en un periodo de 15 años. *An Pediatr* 1998;49:280-2.

9. García-Corbeira P, Dal-Ré R, Aguilar L, García-de-Lomes J. Seroepidemiology of *Bordetella pertussis* in the Spanish population: A cross-sectional study. *Vaccine* 2000;18:2173-6.
10. Domínguez A, Vidal J, Plans P, Salleras L. The seroepidemiology of *B. pertussis* infection in Catalonia, Spain. *Epidemiol Infect* 2001;126:205-10.
11. Black S. Epidemiology of *pertussis*. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(4 Suppl): 585S-9S.
12. Segura del Pozo J, Sanz Moreno JC, Gascón Sancho MJ, Ramos Lladó E, De Ory Manchón F, Fernández Díaz M. Brote de tos ferina en una comunidad insuficientemente vacunada. *Med Clin (Barc)* 2002;119:601-4.
13. Khetsuriani N, Bisgard K, Prevots R, Brennan M, Wharton M, Pandya S, et al. *Pertussis* outbreak in an elementary school with high vaccination coverage. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1108-12.
14. Brennan M, Strebel P, George H, Yih WK, Tachdjian R, Lett SM, et al. Evidence for transmission of *pertussis* in schools, Massachusetts, 1996: epidemiologic data supported by pulsed-field gel electrophoresis studies. *J Infect Dis* 2000;181:210-5.
15. Kenyon TA, Izurieta H, Shulman ST, Rosenfeld E, Miller M, Daum R, et al. Large outbreak of *pertussis* among young children in Chicago, 1993: investigation of potential contributing factors and estimation of vaccine effectiveness. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:655-61.
16. Christie CD, Marx ML, Marchant CD, Reising SF. The 1993 Epidemic of *pertussis* in Cincinnati. Resurgence of disease in a highly immunized population of children. *N Engl J Med* 1994;331:16-21.
17. Campins Martí M, Moraga Llop F. La tos ferina en el adolescente y el adulto. *Epidemiología e implicaciones para la vacunación*. *Med Clin(Barc)* 2000;114:661-4.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Resurgence of *pertussis*: United States, 1993. *Morb Mortal Wkly Rep* 1994;42:952-3, 959-6.
19. Centers for Disease Control and Prevention. *Pertussis*-United States, 1997-2000. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:73-6.
20. Wright S, Edwards K, Decker M, Zeldin MH. *Pertussis* infection in adults with persistent cough. *JAMA* 1995;27:1044-6.
21. Mink C, Sirote N, Nugent S. Outbreak of *pertussis* in a fully immunized adolescent and adult population. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:153-7.
22. Centro Nacional de Epidemiología. *Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria*. 2a ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2001.
23. III Encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid* 2002;8:3-41.
24. Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field. *Epidemiol Rev* 1988;10:212-41.
25. González Morán F, Moreno Civantos A, Amela Heras C, Pachón del Amo I, García del Busto A, Herrero Carot C, et al. Estudio de un brote epidémico de tos ferina en Castellón. *Rev Esp Salud Publica* 2002;76:311-9.
26. Bortolussi R, Miller B, Ledwith M, Halperin S. Clinical course of *pertussis* in immunized children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:870-4.
27. Yaari E, Yafe-Zimmerman Y, Schwartz S, Slater PE, Shvartzman P, Andoren N, et al. Clinical manifestation of *Bordetella pertussis* infection in immunized children and young adults. *Chest* 1999;115:1254-8.
28. Scott PT, Clark JB, Miser WF. *Pertussis*: An update on primary prevention and outbreak control. *Am Fam Physician* 1997;56:1254-8.
29. Rosenthal S, Strebel P, Cassidy P, Sanden G, Brusuelas K, Wharton M. *Pertussis* infection among adults during the 1993 outbreak in Chicago. *J Infect Dis* 1995;171:1650-2.
30. Ferrer A, Calico I, Manresa JM, Andreu A, Moranga F, Valle I. Microorganismos aislados en casos de síndrome pertusosoide. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:433-8.
31. Sanz Moreno JC. Diagnóstico de laboratorio de tos ferina. Papel de la serología. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:212-8.
32. Mink CM, Cherry JD, Christenson P. A search for *Bordetella pertussis* infections in university students. *Clin Infect Dis* 1992;109: 1510-2.
33. Jansen DL, Gray GC, Putnam SD, Lynn F, Meade BD. Evaluation of *pertussis* in U.S. marine corps trainees. *Clin Infect Dis* 1997;25:1099-107.
34. Onorato IM, Wassilak SGF. Laboratory diagnosis of *pertussis*: the state of the art. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:145-51.
35. De Melker HE, Versteegh FGA, Conyn Van Spaendonck MAE, Elvers LH, Berbers GAM, Vanderzee A, et al. Specificity and sensitivity of high levels of immunoglobulin G antibodies against *pertussis* toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol* 2000;38:800-6.
36. Senzilet LD, Halperin SA, Spika JS, Alagaratnam M, Morris A, Smith B. *Pertussis* is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescent. *Clin Infect Dis* 2001;32:1691-7.
37. Patriarca PA, Biellik RJ, Sanden G, Burstyn DG, Mitchell PD, Silverman PR, et al. Sensitivity and specificity of clinical case definitions for *pertussis*. *Am J Public Health* 1998;78:833-6.
38. Ferrer Marcellés A, Moraga Llop FA, Olsina Tebas M, Campins Martí M, Planeeis Romeo I. Tos ferina confirmada por cultivo en un hospital terciario. *An Esp Esp Pediatr* 2003;58:309-15.
39. Jenkinson D. Duration and effectiveness of *pertussis* vaccine: evidence from a 10 year community study. *Br Med J* 1988;296:612-4.
40. Fletcher MA, Salion P, Ethevenaux C, Plotkin SA. The efficacy of whole cell *pertussis* immunisation: collected data on a vaccine produced in France. *Public Health* 2001;115:119-29.
41. Bentsi-Enchill AP, Halperin SA, Scott J, MacIsaac K, Duclos P. Estimates of the effectiveness of a whole-cell *pertussis* vaccine from an outbreak in an immunized population. *Vaccine* 1997;15:301-6.
42. Calendario vacunal de la Asociación española de Pediatría 2003. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. *An Esp Pediatr* 2003;58:257-62.