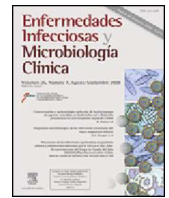




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Incidencia y gravedad de la tosferina en lactantes coinfectados por el virus respiratorio sincitial



María Moreno Samos^a, María Amores Torres^a, María Cristina Pradillo Martín^a, David Moreno-Pérez^b, Ana Cordon Martínez^a, Antonio Urda Cardona^c y José Miguel Ramos Fernández^{a,*}

^a Sección de Lactantes, UGC Pediatría, Hospital Materno-Infantil, Complejo Regional Universitario de Málaga

^b Sección de infectología e inmunodeficiencias, UGC Pediatría, Hospital Materno-Infantil, Complejo Regional Universitario de Málaga

^c Servicio de Pediatría, UGC Pediatría, Hospital Materno-Infantil, Complejo Regional Universitario de Málaga

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de julio de 2014

Aceptado el 11 de septiembre de 2014

On-line el 3 de noviembre de 2014

Palabras clave:

Niños

Tosferina

Virus respiratorio sincitial

Coinfección respiratoria

R E S U M E N

Introducción: La tosferina es una enfermedad reemergente que afecta sobre todo a lactantes. A esta edad la gravedad se puede afectar por infecciones intercurrentes como la del virus respiratorio sincitial (VRS). **Objetivos:** Estimar la incidencia de la infección por el VRS durante su época epidémica en pacientes ingresados por tosferina. Asimismo, estudiar su repercusión sobre la gravedad observada durante el ingreso.

Pacientes y método: Estudio descriptivo de casos con diagnóstico de tosferina ingresados en un hospital terciario durante 3 años donde se analizó la presencia de coinfección por el VRS. La estimación de la gravedad se confrontó por la incidencia de complicaciones y el nivel de cuidados requeridos.

Resultados: De un total de 73 lactantes con tosferina, 34 acontecieron en época epidémica de bronquiolitis. En 17 de los 34 se detectó coinfección por el VRS. La edad media no mostró diferencias significativas respecto a los no coinfectados. La estancia media y la necesidad de cuidados intensivos fue semejante. La necesidad de cuidados de oxigenoterapia y soporte nutricional fue superior en los coinfectados.

Conclusiones: La coinfección por el VRS en lactantes ingresados con tosferina aconteció en uno de cada 2 pacientes en época epidémica para el VRS, en lactantes de edad similar. La gravedad en términos de estancia, presencia de apneas e ingreso en cuidados intensivos fue semejante, pero con mayor necesidad de cuidados respiratorios y soporte nutricional.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Incidence and severity of pertussis in infants with a respiratory syncytial virus infection

A B S T R A C T

Introduction: Pertussis is a re-emerging disease that mostly affects infants. At this age, the severity can be affected by intercurrent infections such as respiratory syncytial virus (RSV).

Objectives: To estimate the incidence of RSV infection during an epidemic period in patients hospitalized due to pertussis. The impact on the severity was also observed during hospitalization.

Patients and method: A descriptive study of cases diagnosed with pertussis admitted to a tertiary hospital over a 3 year period, where the presence of co-infection with RSV was analyzed. The estimate of severity was estimated using the incidence of complications and the level of care required.

Results: From a total of 73 infants with pertussis, 34 occurred in a bronchiolitis season epidemic. A co-infection due to RSV was detected in 17 patients. The mean age was not significantly different compared to the non co-infected. The mean stay and the need for intensive care was similar in both groups. The need for oxygen therapy care and nutritional support was higher in the coinfecting patients.

Keywords:

Children

Pertussis

Respiratory syncytial virus

Respiratory coinfection

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josem.amos.sspa@juntadeandalucia.es (J.M. Ramos Fernández).

Conclusions: Coinfection with RSV in infants hospitalized with pertussis occurred in one in 2 patients during a RSV epidemic season, in infants of similar age. Severity in terms of stay, presence of apnea and admission to intensive care was similar, but more need for respiratory care and nutritional support was found.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años estamos asistiendo a un resurgimiento de la tosferina a nivel mundial^{1–5}, una enfermedad que hasta mediados del siglo pasado era una de las causas de mayor mortalidad en niños menores de un año. Hasta los años noventa su incidencia y mortalidad fueron en descenso. Sin embargo, a partir de entonces, y sobre todo en los últimos 10 años, su incidencia ha ido en claro aumento en países occidentales⁶. Este incremento parece debido a la pérdida de inmunidad inducida por la vacuna en jóvenes y adultos^{4,7–9} que actúan como vectores de transmisión¹⁰. Así, se ha observado una distribución por edades en 2 tramos: en los lactantes menores de 6 meses, por un lado, y en adolescentes y adultos, por otro¹¹.

Los ingresos por tosferina en época epidémica para el virus respiratorio sincitial (VRS) plantean la posibilidad de una coinfección por este virus y es razonable pensar que su gravedad y su evolución pueden verse afectadas. Nos proponemos estimar la incidencia de la infección por el VRS en su época epidémica, en pacientes ingresados por tosferina, y valorar su repercusión sobre la gravedad del cuadro durante su estancia. Los trabajos centrados en investigar la incidencia de esta coinfección están planteados generalmente desde la perspectiva del cuadro respiratorio por VRS^{12–16} y el escrutinio sistemático de VRS y *Bordetella pertussis* con independencia de la clínica, con el sesgo que puede suponer no tener en cuenta la posibilidad de portadores asintomáticos de *B. pertussis* en la infancia^{17,18}. El cribado sistemático de coinfección por *B. pertussis* en pacientes ingresados por VRS parece presentar escasa rentabilidad según algunos autores, sobre todo en ausencia de síntomas de tosferina^{19,20}. Por ello, en nuestro trabajo pretendemos, en pacientes con clínica y diagnóstico previo de tosferina, investigar la incidencia de coinfección por VRS y su repercusión en la evolución de los pacientes con esta patología reemergente.

Material y método

Se realizó un estudio descriptivo considerando la definición de caso: lactantes menores de un año ingresados con diagnóstico inicial de tosferina en base a síntomas y signos clínicos (concretados en ataques de tos creciente paroxística seca y congestiva y/o emetizante en accesos y/o pausas de apnea, precedidas de un periodo catarral previo en ausencia de otros síntomas o signos sugerentes de otras enfermedades respiratorias) confirmados mediante PCR en tiempo real a *B. pertussis* y *B. parapertussis*²¹ en aspirado nasofaríngeo (*Bordetella Pertussis/parapertussis Real-Time PCR*, Cepheid, Sunnyvale, EE. UU.) durante la época epidémica de bronquiolitis en un periodo de 3 años consecutivos, considerando esta, para nuestra latitud, la comprendida en los meses de octubre a marzo, ambos inclusive: desde abril de 2011 a marzo de 2014. El criterio de ingreso suficiente y necesario fue la sospecha de tosferina en menores de un año. Se determinó en estos pacientes la presencia de coinfección por VRS a partir del análisis antigénico del aspirado nasofaríngeo al ingreso (*RSV Card letitest*®, Leti Diagnostics, Barcelona, España)²².

Se estudiaron por cohortes, según la presencia de coinfección, la frecuencia de variables epidemiológicas: sexo, lactancia materna, presencia de fumadores, hermanos en domicilio y número de vacunas de tosferina recibidas. Asimismo se confrontó en ambos casos

la evolución y las complicaciones mediante la recogida de la frecuencia de las siguientes variables: necesidad de oxigenoterapia, necesidad de alimentación por sonda nasogástrica, presencia de apneas, evolución a tosferina maligna considerada según criterios previamente publicados (insuficiencia respiratoria progresiva, cianosis, apnea + hiperleucocitosis con linfocitosis)²³, necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y número de fallecimientos. Para los pacientes que evolucionaron a tosferina maligna se amplió el estudio diagnóstico con el test para 20 patógenos por PCR en una nueva muestra (*FilmArray*® *Respiratory panel*, Biofire Diagnostics, Utah, EE. UU.). La estancia media y la edad media fueron comparadas mediante pruebas no paramétricas para muestras independientes.

Resultados

En el periodo definido se registraron 73 casos de tosferina por *B. pertussis* (no hubo casos por *B. parapertussis*), para un total de 16.965 recién nacidos. La incidencia de ingresos por tosferina de menores de un año registrada fue de 4,30/1.000 recién nacidos y año. Del total de 73 lactantes con tosferina confirmada, 34 acontecieron en época epidémica de bronquiolitis. De estos, en 17 pacientes se objetivó coinfección por el VRS (fig. 1). Todos iniciaron tratamiento con azitromicina. La distribución de variables epidemiológicas se muestra en la tabla 1. La edad media y la desviación estándar de presentación en los coinfectados fue de 56 ± 25 días (rango 28–102 días), mientras que en los que no presentaban

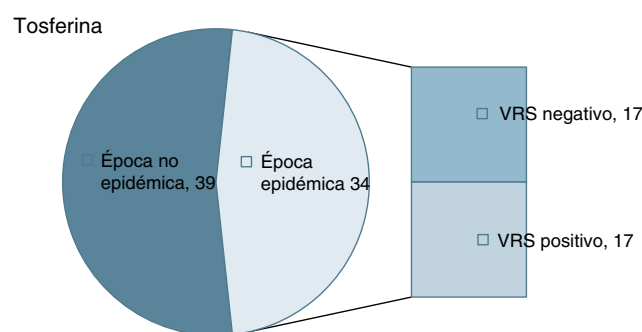


Figura 1. Distribución de los casos de tosferina según época epidémica y coinfección por el virus respiratorio sincitial (VRS).

Tabla 1

Distribución de las variables epidemiológicas estudiadas en casos de tosferina según la presencia del virus respiratorio sincitial (VRS)

Lactantes con tosferina	VRS positivo	VRS negativo
Número de pacientes	17	17
Varón/mujer	5/12	4/13
Lactancia materna/artificial	12/5	13/4
Algún progenitor fumador	6	8
Convivencia de al menos un hermano	12	13
Sin vacuna de pertusis	9	10
Una dosis de pertusis	8	7
Edad media de ingreso	1 mes y 26 días	2 meses y 9 días

Tabla 2

Distribución de las complicaciones estudiadas en casos de tosferina según la presencia del virus respiratorio sincitial (VRS)

Lactantes con tosferina	VRS positivo (17)	VRS negativo (17)
Necesidad oxigenoterapia	12	10
Estancia media y desviación típica (días)	10,7 ± 7	10,7 ± 10
Alimentación por sonda	5	3
Presencia de apneas	7	7
Tosferina maligna	1	1 (rinovirus)
Ingreso en UCIP	3	4
Fallecimiento	1	0

coinfección fue de 69 ± 37 días (rango 19-155 días). La comparación de las medias de edad no mostró diferencia estadística significativa. Se observó un claro predominio femenino en ambas situaciones. La presencia de fumadores en el entorno obtuvo una proporción similar en ambas cohortes. Asimismo, la presencia de hermanos convivientes fue semejante en ambos grupos. De los 17 pacientes coinfectados, 8 habían sido vacunados con la primera dosis de vacuna anti-pertusis. De los 17 lactantes sin el VRS, 7 habían recibido una dosis. Ninguno había recibido más de una dosis.

La [tabla 2](#) muestra la gravedad de la infección en las variables tales como duración de la estancia, necesidad de cuidados respiratorios o nutricionales, presencia de apneas e ingresos en la UCIP. La estancia de los lactantes con coinfección por el VRS se situó en ambas cohortes en torno a 10 días y no alcanzó diferencia estadística significativa. La presencia de apneas fue semejante en ambos grupos. La necesidad de oxigenoterapia y alimentación por sonda fue superior en el grupo de coinfectados. Requirieron ingreso en la UCIP 3 pacientes de los que presentaban coinfección por VRS, frente a los 4 entre los lactantes sin coinfección por VRS, si bien uno de estos últimos presentaba una coinfección por rinovirus que, además, evolucionó a tosferina maligna. Durante este periodo 2 casos presentaron datos clínicos y analíticos compatibles con tosferina maligna, correspondiendo ambos casos a coinfecciones ([tabla 2](#)).

Discusión

La reemergencia de la tosferina hace que estemos presenciando tasas anuales de ingresos de 4,30/1.000 recién nacidos y año aproximadamente, como muestra nuestra serie. Serían cifras impensables hace una década^{5,6,9}, pero es una nueva realidad a día de hoy. Se mantiene además una incidencia independiente de la estacionalidad, repartida de forma semejante a lo largo del año ([fig. 1](#)), lo que hace concluir que su transmisión no está condicionada por la presencia de cuadros respiratorios debidos a otras patologías.

Existen estudios contradictorios en relación con la frecuencia de la asociación de la tosferina con el VRS en niños no vacunados. Por un lado algunos autores encuentran que puede ser común en lactantes hospitalizados^{13,15}. Otros estudios epidemiológicos en este sentido han publicado la baja rentabilidad de hacer escrutinio sistemático a las bronquioltis que no asocian síntomas de tosferina^{16,19,20}. Se ha cuestionado el cribado sistemático de la tosferina en los pacientes con bronquioltis no vacunados, sin clínica sugerente cuando además es posible la presencia de portadores asintomáticos de *B. pertussis*^{17,18}. No se ha centrado nuestro trabajo en conocer la coinfección tosferina-VRS en cualquier patología respiratoria del lactante ingresado, sino solo determinar la frecuencia de coinfección por VRS en pacientes con tosferina diagnosticada y su repercusión clínica.

A pesar de que, en nuestro medio, la cobertura de vacunación frente a la tosferina ronda el 98% en los primeros 12 meses de edad²⁴, estudios recientes indican que los lactantes continuaban padeciendo tosferina²⁵, sobre todo aquellos por debajo de

los 2 meses, constituyendo un grupo de alto riesgo por presentar un mayor número de ingresos, complicaciones y fallecimientos¹¹. En nuestro estudio los 34 lactantes con tosferina diagnosticada durante la epidemia de bronquioltis tenían una edad sobre los 2 meses, con 13 menores de 6 semanas y todos menos uno eran menores de 4 meses²⁰. Además, es llamativo el hecho de que 8 de 17 pacientes con coinfección habían recibido la primera dosis de vacuna y, asimismo, en 7 de las pertusis sin coinfección. También es de reseñar que ninguno de nuestros pacientes tenía 2 dosis de vacuna, lo que hace pensar que la revacunación precoz puede ser clave para evitar la enfermedad²⁶.

Los casos de infección por el VRS alcanzó la proporción de la mitad de los pacientes ingresados por tosferina en época epidémica. En estudios de cribado sistemático para VRS y tosferina de todo cuadro respiratorio que precisa ingreso en lactantes, la proporción de coinfección es mucho menor a la de nuestra serie: 16%¹². El análisis desde la perspectiva de la detección de *B. pertussis* en ingresos de bronquioltis por VRS ofrece cifras de coinfección del 7,6% con (12 casos de tosferina en 142 análisis)¹³. En trabajos sobre pacientes atendidos en urgencias por bronquioltis la detección sistemática ha mostrado cifras del 2%¹⁶. La explicación puede estar en la selección previa por la clínica de nuestros pacientes, lo cual habla en favor de optimizar el uso de test diagnósticos en base a la anamnesis y exploración que, aunque en lactantes puede solaparse, sigue presentando un evidente grado de eficiencia.

Las 2 cohortes mostraron una media de edad semejante, con una frecuencia similar de fumadores en el entorno y un claro predominio femenino en ambas ([tabla 1](#)). La presencia de hermanos convivientes en la familia fue parecida en ambos grupos, lo que parece indicar que no fue un factor determinante para la coinfección. La estancia media no mostró diferencias, aunque se objetivó una mayor necesidad de cuidados de oxigenoterapia y alimentación por sonda para el grupo coinfectado. La frecuencia de apneas fue semejante en ambos grupos, lo que indica que no parece existir un efecto sumatorio en la inducción de apneas que estas 2 infecciones tienen de forma característica entre sus manifestaciones.

Respecto a la estancia en la UCIP, el número de ingresos fue similar. Es de señalar que en los 2 casos de tosferina maligna ocurridos en época epidémica hubo una asociación a otro virus. En un caso fue el VRS, y en el otro, un rinovirus. También el único fallecimiento de la serie asociaba la infección por el VRS, como es recogido por otros trabajos¹⁵.

Recientemente se ha publicado un estudio extenso²⁷ con resultados sorprendentes, según el cual los lactantes con bronquioltis en época epidémica en los que se detecta tosferina presentan una clínica más leve y una estancia más corta que en aquellos con diagnóstico exclusivo de VRS, basándose en parámetros y escalas clínicas. Esto tiene una difícil interpretación y puede tener relación con el cribado masivo de pertusis y VRS con independencia de la clínica. Es posible que la *B. pertussis* detectada no desarrolle necesariamente enfermedad sintomática y se trate de portadores cuya evolución dependa del estado inmunitario de la madre^{17,18}.

Es evidente que estamos ante un grave problema sanitario y que es preciso tomar iniciativas estratégicas de prevención que incluyan a la embarazada y al entorno del lactante²⁸. En algún caso se ha publicado la eficacia de la vacunación precoz del recién nacido con resultados aún en estudio²⁶. Las complicaciones de una tosferina son temibles en los lactantes pequeños, y una de ellas puede ser una coinfección por el VRS, que en nuestro estudio acaeció en la mitad de los casos con diagnóstico previo de tosferina. Nuestros resultados apuntan a una limitada repercusión clínica de la coinfección por VRS en la tosferina ingresada, aunque se trata de una muestra no muy amplia y es difícil evaluar si la evolución a tosferina maligna puede tener relación con la coinfección. La coinfección se asoció a los 2 únicos casos de evolución a tosferina maligna de la serie, en uno de ellos por el VRS y en otro por rinovirus. Son

necesarios más estudios en este sentido para determinar la incidencia y las consecuencias de la coinfección por el VRS y otros virus estacionales que parece conveniente estudiar en casos de evolución a tosferina maligna.

Conclusiones

La epidemia por el VRS no parece incrementar la transmisión concomitante de tosferina que mantiene un patrón epidemiológico independiente a tenor de la incidencia de casos a lo largo del año.

En nuestra serie, la infección por el VRS en lactantes ingresados por tosferina aconteció en uno de cada 2 casos en época epidémica para este virus, con una gravedad ligeramente superior en necesidad de cuidados respiratorios y oxigenoterapia, si bien con un comportamiento semejante en días de estancia, necesidad de ingreso en la UCIP y presencia de apneas.

Conflicto de intereses

DMP ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline y Sanofi Pasteur MSD. JMRF ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Sanofi Pasteur MSD. Resto de autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Friedrich MJ. Research aims to boost pertussis control. *JAMA*. 2011;306:27–9.
- Clark TA, Messonnier NE, Hadler SC. Pertussis control: Time for something new? *Trends Microbiol*. 2012;20:211–3.
- Gilberg S, Njamkepo E, du Châtelet IP, Partouche H, Gueirard P, Ghasarossian C, et al. Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage. *J Infect Dis*. 2002;186:415–8.
- Campbell P, McIntyre P, Quinn H, Hueston L, Gilbert GL, McVernon J. Increased population prevalence of low pertussis toxin antibody levels in young children preceding a record pertussis epidemic in Australia. *PLoS ONE*. 2012;7:e35874.
- Hozbor D, Mooi F, Flores D, Weltman G, Bottero D, Fossati S, et al. Pertussis epidemiology in Argentina: Trends over 2004–2007. *J Infect*. 2009;59:225–31.
- Cherry JD. The epidemiology of pertussis: A comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of *Bordetella pertussis* infection. *Pediatrics*. 2005;115:1422–7.
- Cornia PB, Hersh AL, Lipsky BA, Newman TB, Gonzales R. Does this coughing adolescent or adult patient have pertussis? *JAMA*. 2010;304:890–6.
- Wei SC, Tatti K, Cushing K, Rosen J, Brown K, Cassidy P, et al. Effectiveness of adolescent and adult tetanus, reduced-dose diphtheria, and acellular pertussis vaccine against pertussis. *Clin Infect Dis*. 2010;51:315–21.
- Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: Evidence from a 10-year community study. *BMJ*. 1988;296:612–4.
- Witt MA, Katz PH, Witt DJ. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1730–5.
- Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-de Miguel A, González-Romo F, Moraga-Llop FA, Aristegui-Fernández J, et al. Whooping cough in Spain. Current epidemiology, prevention and control strategies. Recommendations by the Pertussis Working Group. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:240–53.
- 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.
- 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.
- Nelson WL, Hopkins RS, Roe MH, Glode MP. Simultaneous infection with *Bordetella pertussis* and respiratory syncytial virus in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 1986;5:540–4.
- Korppi M, Hiltunen J. Pertussis is common in nonvaccinated infants hospitalized for respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:316–8.
- Walsh PF, Kimmel L, Feola M, Tran T, Lim C, de Salvia L, et al. Prevalence of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* in infants presenting to the emergency department with bronchiolitis. *J Emerg Med*. 2011;40:256–61.
- Zhang Q, Yin Z, Li Y, Luo H, Shao Z, Gao Y, et al. Prevalence of asymptomatic *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* infections among school children in China as determined by pooled real-time PCR: A cross-sectional study. *Scand J Infect Dis*. 2014;46:280–7.
- Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Keitel W, Edwards K, et al. APERT Study Group. *Bordetella pertussis* infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT). *Clin Infect Dis*. 2006;43:151–7.
- Siberry GK, Paquette NR, Ross TL, Perl TM, Valsamakis A. Low prevalence of pertussis among children admitted with respiratory symptoms during respiratory syncytial virus season. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27:95–7.
- Walsh PF, Kimmel L, Feola M, Tran T, Lim C, de Salvia L, et al. Prevalence of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* in infants presenting to the emergency department with bronchiolitis. *J Emerg Med*. 2011;3:256–61.
- Lanotte P, Plouzeau C, Burucoa C, Grélaud C, Guillot S, Guiso N, et al. Evaluation of four commercial real-time PCR assays for detection of *Bordetella* spp. in nasopharyngeal aspirates. *J Clin Microbiol*. 2011;49:3943–6.
- Gregson D, Lloyd T, Buchan S, Church D. Comparison of the RSV respiratory strip with direct fluorescent-antigen detection for diagnosis of respiratory syncytial virus infection in pediatric patients. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5782–3.
- Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, Wessel DL, Clark A, Holubkov R, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN). Critical pertussis illness in children: A multicenter prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:356–65.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Coberturas de Vacunación. Datos estadísticos [consultado 22 Dic 2013]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>
- Aristimuño H, Muga O, Cilla G, Piñeiro L, Zapico MS, Pérez-Yarza EG. Whooping cough in the first year of life in a region with high vaccination coverage. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:194–8.
- Ulloa Gutierrez R. Pertussis vaccination in newborns. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8:153–7.
- Abu Raya B, Bamberger E, Kassiss I, Kugelman A, Srugo I, Miron D. *Bordetella pertussis* infection attenuates clinical course of acute bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:619–21.
- Grizas AP, Camenga D, Vazquez M. Cocooning: A concept to protect young children from infectious diseases. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24:92–7.