

Epidemiología de *Bordetella pertussis* en un hospital pediátrico

Epidemiology of Bordetella pertussis in a children's hospital

Dra. Ángela Gentile^a, Dra. Viviana S. Romanin^a, Dra. María del Valle Juárez^a,
Dra. María Florencia Lución^a, Bioq. María de los Ángeles Marques^b y
Dra. Alicia S. Mistchenko^b

RESUMEN

Introducción. La tos ferina o coqueluche continúa siendo una importante causa de morbimortalidad en los menores de un año.

Objetivos. Describir el perfil clínico-epidemiológico de *Bordetella pertussis*, y analizar los factores asociados a la confirmación por PCR y la letalidad.

Materiales y métodos. Estudio prospectivo de cohorte realizado entre diciembre de 2003 y diciembre de 2011. Se incluyeron niños asistidos en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez con sospecha de padecer la enfermedad. Se estudiaron los factores asociados a confirmación por PCR y letalidad mediante riesgo relativo (RR) con intervalo del 95%.

Resultados. Se incluyeron 620 pacientes con una positividad del 38% (236/620), 3 casos se confirmaron por nexo. Los confirmados (239) presentaron un patrón estacional de septiembre a febrero, una mediana de edad de 3 meses, y 89%, menos de tres dosis de vacuna. El 86% se internaron: la mediana de estadía fue de 7 días. Un 99% de los pacientes eran eutróficos, 98% inmunocompetentes y 17,5% requirieron cuidados intensivos. Se analizó la clínica en 480 pacientes. El 38% (184) tuvieron PCR positiva y presentaron: 96,2% tos, 76,5% tos paroxística, 57,9% cianosis, 55,7% dificultad respiratoria, 29% fiebre, 22,4% apnea, 21,9% vómitos postusígenos. El análisis multivariado identificó, como predictores independientes asociados a la confirmación de coqueluche por PCR: tos paroxística (OR 2,52; 1,50 a 4,22; $p=0,000$) y leucocitosis al ingresar $\geq 20\,000$ glóbulos blancos/ mm^3 (OR 7,96; 4,82 a 13,17; $p=0,000$); haber presentado fiebre disminuyó la probabilidad de obtener un resultado de PCR positivo (OR 0,47; 0,29 a 0,77; $p=0,003$). La letalidad en los pacientes internados fue de 6,8%. Una leucocitosis $\geq 30\,000$ glóbulos blancos/ mm^3 fue un predictor de letalidad (RR 6,7; 1,88 a 23,9; $p=0,001$).

Conclusiones. Los casos confirmados correspondieron, en su mayoría, a menores de un año antes sanos y que no habían completado el esquema de vacunación primario. La tos paroxística y la leucocitosis se asociaron al diagnóstico por PCR, mientras que la leucocitosis fue un predictor de mortalidad.

INTRODUCCIÓN

La infección por *Bordetella pertussis* continúa siendo un importante problema de salud pública aun en los países con altas coberturas de vacunación. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, fue responsable de 16 millones de casos y de alrededor de 195 000 muertes infantiles en 2008 en el mundo.^{1,2}

Si bien el uso de vacunas con componente *pertussis* en los esquemas regulares de vacunación ha reducido la carga global de la enfermedad un 90% respecto de la etapa prevacunación, ha habido una reemergencia de la enfermedad, con brotes en todo el mundo, tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo.³⁻⁷

Las causas de la reemergencia de la enfermedad (coqueluche) son varias, entre ellas, las coberturas de vacunación subóptimas, la pérdida natural de anticuerpos posvacunación y la falta de inmunidad duradera luego de la infección natural. Por otra parte, *Bordetella pertussis* contagia en el período catarral, cuando aún no hay diagnóstico. Muchos de los pacientes son niños escolares o adolescentes con síntomas atípicos, en quienes el diagnóstico es tardío, lo cual favorece la transmisión de la enfermedad por la falta de un tratamiento adecuado y también de toma de medidas epidemiológicas para el manejo de los contactos. Otros autores destacan la importancia de contar con nuevas técnicas de laboratorio de mayor sensibilidad y especificidad, como la implementación del diagnóstico por PCR, que favorecería la notificación

- División Promoción y Protección de la Salud.
- Laboratorio de Virología.
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

Correspondencia:
angelagentile@fibertel.com.ar

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 16-4-2013
Aceptado: 23-7-2013

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.26>

de casos. Por otra parte, como se describieron algunas mutaciones de las cepas circulantes, la correlación con la cepa vacunal sería menor, aunque aún no se ha podido verificar la implicación clínica de este hallazgo.⁸⁻¹¹

En Latinoamérica, muchos países reconocen cada vez más esta reemergencia y la importancia de lograr un mejor conocimiento de las tasas de incidencia, hospitalización y mortalidad debidas a la enfermedad. En julio de 2011, el Grupo Técnico Asesor de OPS, reunido en Buenos Aires, destacó esta problemática y emitió recomendaciones sobre la necesidad de dotar de mayor calidad al sistema de vigilancia epidemiológica, promover el diagnóstico de laboratorio y mejorar, en el continente, las coberturas de vacunación.¹²

En la Argentina, en 2011, según datos provenientes del Ministerio de Salud de la Nación, se confirmaron 1498 casos de tos ferina y se informó la muerte de 70 niños, 91% de ellos menores de 5 meses. La mayoría de los niños no estaban vacunados o lo estaban parcialmente, hecho esperable, dada su edad (en el país la primera dosis del esquema se administra a los 2 meses de vida).¹³⁻¹⁵

La Comisión Nacional de Inmunizaciones y el Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (ProNaCEI) actualizaron la política de vacunación en el país, con el objetivo de controlar esta enfermedad. De acuerdo con las recomendaciones internacionales, ahora se vacunan los niños de 11 años, el equipo de salud en contacto con niños, las embarazadas a partir de la semana 20 y los convivientes de los pacientes prematuros con un peso menor de 1500 gramos. El esquema básico de vacunación continúa sin cambios, con tres dosis en el esquema inicial y dos refuerzos a los 18 meses y al ingreso escolar.¹⁶

Los lactantes menores de 6 meses constituyen la población de mayor riesgo y la primera preocupación debe ser disminuir la morbimortalidad en este grupo de edad, de acuerdo con las recomendaciones internacionales.¹⁷⁻¹⁹ Es prioritario conocer, en este grupo etario, la carga de enfermedad, las características clínicas, las complicaciones y la mortalidad, para contribuir a diseñar mejoras en las políticas de salud pública y definir las prioridades.

OBJETIVOS

Describir el perfil clínico-epidemiológico de los pacientes asistidos en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez con diagnóstico de coqueluche en el período diciembre de 2003-diciembre de 2011.

Analizar los factores asociados a la confirmación de la enfermedad por laboratorio.

Analizar los factores de riesgo asociados a la mortalidad por coqueluche.

POBLACIÓN

Se incluyeron todos los pacientes asistidos en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez con diagnóstico de caso sospechoso de coqueluche entre el 1 de diciembre de 2003 y el 31 de diciembre de 2011.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte prospectivo realizado entre el 1 de diciembre de 2003 y el 31 de diciembre de 2011.

Se seleccionaron todos los pacientes que cumplían con los criterios de caso sospechoso y confirmado por laboratorio, según las siguientes definiciones:²⁰

Caso sospechoso de coqueluche: persona de cualquier edad (especialmente niños de corta edad) que presenta tos paroxística, estridor inspiratorio, expectoración mucosa y filante, con vómitos posteriores al acceso de tos. Puede observarse leucocitosis con linfocitosis. En los menores de 6 meses pueden aparecer síntomas atípicos; la apnea es la principal manifestación. Los niños mayores y los adultos pueden presentar tos persistente sin estridor.

Caso confirmado: es el caso sospechoso con hallazgo de *Bordetella pertussis* en las secreciones respiratorias mediante aislamiento en cultivo o detección molecular por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), o nexa epidemiológico con otro caso confirmado por laboratorio.

Los casos sospechosos fueron estudiados con PCR de las secreciones respiratorias. Para confirmar la presencia de *Bordetella pertussis* se realizó la detección molecular por técnicas convencionales de dos genes: la secuencia de inserción IS481 y la secuencia del promotor toxina *pertussis*. A partir de 2011 se implementó una nueva metodología de diagnóstico que permite diferenciar *Bordetella pertussis* de *B. holmessi* y *B. parapertussis* mediante una PCR múltiple en tiempo real. La interpretación se logra aplicando un algoritmo que incluye los resultados de la amplificación de las secuencias de inserción de cada una de estas (IS481, pIS481, hIS481) y la amplificación de la toxina *pertussis* (ptxS1).

Se completó la ficha epidemiológica de los niños incluidos en el estudio con los datos filiatorios, antecedentes de prematuridad, desnutrición o enfermedad crónica preexistente,

historia de inmunizaciones, manifestaciones clínicas al ingresar, días de hospitalización, procedimientos diagnósticos, evolución clínica y contacto con convivientes con sintomatología compatible con infección por *Bordetella pertussis*.

En 2006, el Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos realizó un cambio en la ficha de la vigilancia de la enfermedad, por lo cual los datos clínicos y los factores asociados a la confirmación por laboratorio fueron analizados desde esa fecha.

Los datos se analizaron utilizando el programa Epi Info2000 (CDC, Atlanta). Las variables categóricas (comparación de las proporciones entre los grupos estudiados) se evaluaron con la prueba de la χ^2 con la corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Los factores de riesgo se analizaron mediante el riesgo relativo (RR) como medida de asociación, con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

Entre el 1 de diciembre de 2003 y el 31 de diciembre de 2011, se incluyeron 620 pacientes que reunían los criterios de caso sospechoso y fueron estudiados con PCR; de ellos, el 38% (236/620) fueron positivos para *Bordetella pertussis*. En otros 3 pacientes el diagnóstico se hizo por nexo epidemiológico, sumando un total de 239 casos confirmados para analizar. La curva epidémica mostró un patrón estacional de septiembre a febrero correspondiente a los meses de primavera y verano, más notorio en 2006-2007

y 2010-2011 (Figura 1).

Características de los casos confirmados: se analizaron las características de los 239 casos confirmados. La mediana de edad fue de 3 meses (15 días a 8 años); 80,3% tenían menos de 6 meses de edad en el momento de la consulta y 92,1%, menos de un año. El 53,6% fueron niñas y el 80,3% residentes de la Provincia de Buenos Aires.

El antecedente de la vacunación se obtuvo en el 98,7% (236) de los casos confirmados. El 89% no habían completado el esquema primario de vacunación (tres dosis), 48,3% no habían comenzado el esquema de vacunación (0 dosis), mientras que 11% (26 niños) habían recibido ≥ 3 dosis (Figura 2).

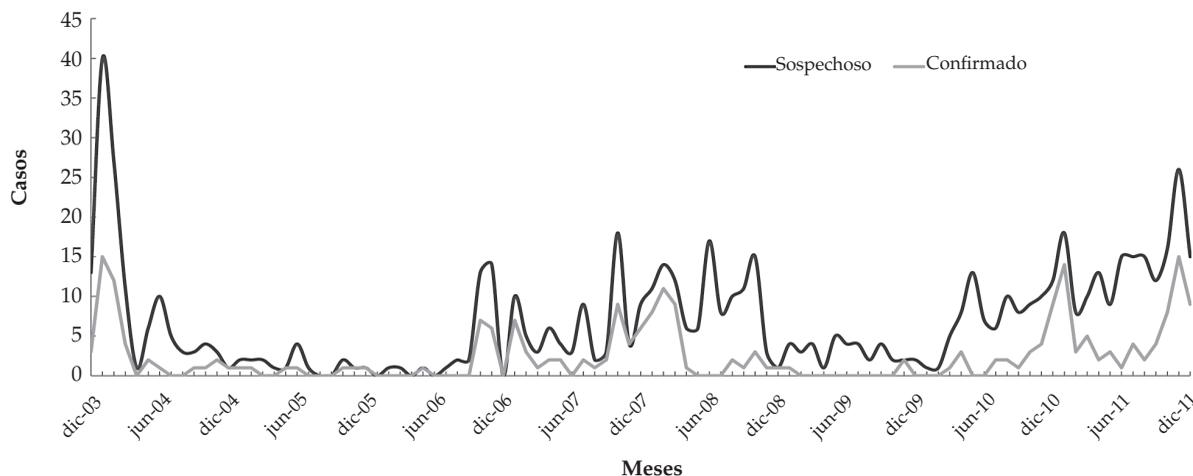
El 86,2% (206) de los casos confirmados requirieron internación. En la Tabla 1 se detallan algunas características clínicas de estos pacientes.

La duración media de la internación fue de 11,7 días (mediana 7 días; rango 1 a 82 días).

El 17,5% (36/206) requirieron internación en terapia intensiva con una media de 18,5 días (mediana 12 días; rango 1 a 75 días). El 9,3% de los pacientes presentaron una infección nosocomial después de los 6 días de internación (mediana 9 días; rango 6 a 99).

En el 91,3% de los pacientes se realizó un hemograma; la mediana de recuento de glóbulos blancos al ingresar fue de 22 000/mm³ (rango 7600 a 132 000/mm³). De los antecedentes epidemiológicos, 38,3% habían tenido contacto con una persona con tos en los 7 días previos al inicio de los síntomas.

FIGURA 1. Curva epidémica de coqueluche. Hospital de Niños R. Gutiérrez. Del 1 de diciembre de 2003 al 31 de diciembre de 2011 (casos sospechosos 672; casos confirmados 239)



Presentación clínica y comparación entre los pacientes con PCR positiva y negativa

Las características clínicas de los casos se analizaron a partir de octubre de 2006. Desde esa fecha, se estudiaron con PCR 480 pacientes; resultaron positivos 38% (184/480) y negativos 62% (296/480).

Los casos confirmados por PCR se caracterizaron por presentar tos (96,2%), tos paroxística (76,5%), cianosis (57,9%), dificultad respiratoria (55,7%), fiebre (29%), apneas (22,4%),

vómitos postusígenos (21,9%), neumonía (6%) y convulsiones (2,2%) (Tabla 2).

Al realizar el análisis univariado, los factores asociados a la confirmación por laboratorio (PCR positiva o PCR negativa) fueron: tos paroxística (RR 1,64: 1,23 a 2,18; $p=0,00049$), contacto con una persona con tos en los 7 días previos al inicio de los síntomas (RR 1,34: 1,05 a 1,70; $p=0,029$) y leucocitosis al ingresar $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ (RR 2,72: 2,13 a 3,47; $p=0,000$); mientras que la presencia de un cuadro febril (RR

FIGURA 2. Vacunación antipertussis en los casos confirmados. Hospital R. Gutiérrez (2003-2011)

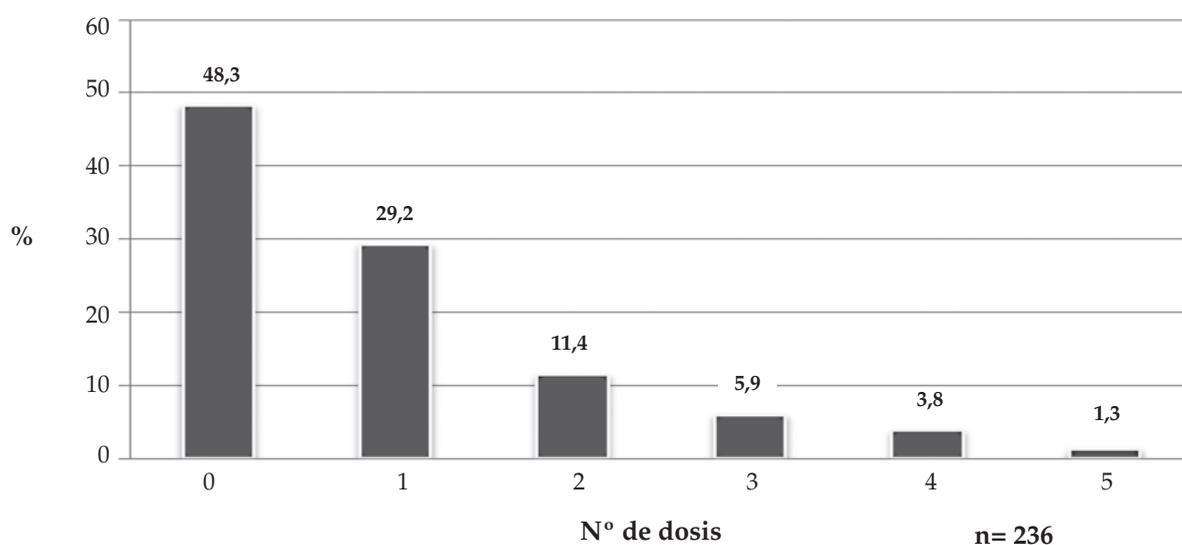


TABLA 1. Características de los pacientes internados por coqueluche (n= 206)

Características de los pacientes internados*	n	Porcentaje
Eutróficos (n= 204)	202	99
Inmunocompetentes (n= 204)	201	98,5
Nacidos de término (n= 204)	183	89,7
Patología respiratoria al nacer (n= 204)	6	2,9
Antecedentes de internación por causa respiratoria (n= 205)	31	15,1
Comorbilidad (n= 205)**	33	16,1
Requerimientos de oxígeno (n= 197)	158	80,2
Broncodilatadores (n= 198)	170	85,9
Asistencia ventilatoria mecánica (n= 206)	25	12,1
Complicaciones (n= 202)	37	18,3
Infección intrahospitalaria (n= 204)	19	9,3

*Entre paréntesis se detalla el número de pacientes en los que se pudo recabar el dato.

** De ellos, 70% tenían síndrome broncoobstructivo de repetición.

0,71; 0,54 a 0,92; $p= 0,008$) o el antecedente de patología respiratoria perinatal (RR 0,44: 0,19 a 0,99; $p= 0,032$) disminuyeron la probabilidad de obtener un resultado positivo de PCR. El análisis multivariado identificó como predictores independientes asociados a la confirmación de coqueluche por PCR la tos paroxística (OR 2,52: 1,50 a 4,22; $p= 0,000$) y la leucocitosis al ingresar $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ (OR 7,96: 4,82 a 13,17; $p= 0,000$), en tanto que haber presentado fiebre disminuyó la probabilidad de obtener un resultado de PCR positivo (OR 0,47: 0,29 a 0,77; $p= 0,003$).

Factores de riesgo de letalidad

De los 239 casos confirmados incluidos en este estudio entre diciembre de 2003 y diciembre de 2011, fallecieron 14 niños con diagnóstico de coqueluche. La tasa de mortalidad en el grupo de estudio fue de 6,8%. Estos niños tenían entre 2 y 10 meses de vida (mediana 2 meses). Todos los que contaban con información del esquema ($n = 13$) habían recibido menos de tres dosis de vacuna, 9 de ellos no tenían ninguna dosis, 3 tenían una dosis y 1 tenía dos. Al ingresar, los pacientes presentaron un recuento de glóbulos blancos mayor de $20\,000/\text{mm}^3$ (mediana 43 150; rango 20 200 a 104 400).

El recuento de leucocitos mayor de $30\,000/\text{mm}^3$ se presentó como un predictor independiente de mortalidad (RR 6,7: 1,88 a 23,9; $p= 0,001$).

DISCUSIÓN

La tos ferina continúa siendo un importante problema de salud pública. El comportamiento de la enfermedad en los pacientes que hemos estudiado no escapa a las características de la

reemergencia a nivel mundial que ha presentado la enfermedad en los últimos años.¹⁸⁻²²

En nuestra serie, se confirmó la detección de *Bordetella pertussis* en el 38% de los casos sospechosos, porcentaje que supera al presentado por el Programa Nacional, ya que a nivel país solo se confirma el 18% de los casos.²³ En los países desarrollados se confirman más del 50% de los casos y, en muchos de ellos, no solo se utiliza de rutina la PCR sino también el cultivo, método que tiene alta especificidad.²⁴

Es importante que se envíen al laboratorio muestras de los pacientes que cumplan con los criterios de caso sospechoso; es decir, la observación clínica es fundamental para obtener los mejores resultados de un método de laboratorio como la PCR. Los porcentajes muy bajos de confirmación hacen pensar que se están incluyendo casos que no cumplen la definición de caso sospechoso, mientras que una tasa de confirmación demasiado elevada lleva a pensar en una baja sospecha de la enfermedad.

El 25,6% de los casos estudiados se registraron en el año 2011. Esto fue coincidente con el brote ocurrido en otras regiones del país y también con lo observado a nivel mundial.^{5,7,22}

La dinámica de la serie mostró una estacionalidad en primavera-verano, similar a lo informado en otros países^{18,25-27}

El aumento de las notificaciones podría reflejar una mejora en la sospecha de coqueluche por parte del equipo de salud, especialmente en los años con mayor incidencia de la enfermedad. El 80% de los casos confirmados correspondieron a menores de 6 meses, lo que significa que la mayoría de la población afectada no contaba con

TABLA 2. Signos y síntomas clínicos según resultado de PCR. Hospital de Niños "R. Gutiérrez" 2006-2011 (PCR positiva: 183; PCR negativa 295)

Signos y síntomas	PCR positiva % (n)	PCR negativa % (n)	RR (IC 95%)	p
Tos	96,2 (176)	91,2 (269)	1,86 (0,95-3,63)	0,036
Tos paroxística	76,5 (140)	60,3 (178)	1,64 (1,23-2,18)	0,0004
Cianosis	57,9 (106)	50,8 (150)	1,19 (0,94-1,50)	0,131
Dificultad respiratoria	55,7 (102)	64,0 (189)	0,80 (0,64-1,01)	0,069
Fiebre	28,9 (53)	41,3 (122)	0,71 (0,54-0,92)	0,008
Apneas	22,4 (41)	17,6 (52)	1,19 (0,91-1,55)	0,199
Vómitos	21,8 (40)	15,2 (45)	1,29 (0,99-1,67)	0,066
Neumonía	6,0 (11)	9,8 (29)	0,70 (0,41-1,17)	0,14
Convulsiones	2,2(4)	2,3 (7)	0,94 (0,43-2,09)	0,894

la edad suficiente para tener el esquema primario completo. Esto es un argumento a favor de la importancia de mantener una adecuada cobertura de vacunación en los convivientes como una estrategia más de prevención para los lactantes menores de 6 meses.^{28,29}

En el país, las coberturas de vacunación deben mejorar, especialmente en el refuerzo de los 18 meses, que alcanza una cobertura del 82%, con diferencias marcadas entre las provincias y aun dentro de cada provincia, entre los departamentos. Otro punto que se debe analizar, tal lo mencionado en el trabajo de Gentile y cols., es el impacto de los esquemas atrasados de vacunación para el refuerzo de los 18 meses. Los autores hablan de 29,2% de esquemas atrasados de vacunación. ¿Cuánto tiempo estos niños estuvieron en situación de riesgo? Un hecho totalmente evitable.³⁰

En nuestros datos llama la atención también que el 11% de los niños presentaran un esquema de tres o más dosis, lo cual obliga a pensar en la necesidad de realizar estudios de eficacia en este tipo de vacunas a futuro.

La enfermedad afectó en su mayoría a niños antes sanos, la mayoría de los cuales requirieron internación por una semana, con la consecuente carga de morbilidad y de costos para el sistema de salud.

La tos paroxística al inicio de los síntomas resultó un factor de riesgo de padecer la enfermedad. Este dato es relevante para la práctica clínica, por cuanto jerarquiza una sintomatología típica que es doble de observar en los niños pequeños, no así en los adolescentes o los adultos jóvenes, en quienes los síntomas son atípicos, en especial la tos. Por otra parte, la fiebre no está asociada a esta patología y ha sido un hallazgo infrecuente, como se menciona en la bibliografía.^{8,31}

Otro aspecto importante para analizar es el hemograma al ingresar, concretamente, la presencia de leucocitosis. El recuento leucocitario mayor o igual a 20 000/mm³ es un factor asociado a esta enfermedad y un recuento que supere los 30 000/mm³ es un predictor independiente de mortalidad.^{32,33}

La tasa de letalidad en nuestra serie de pacientes fue de 6,8%, con una mediana de edad de 2 meses, datos similares a los brindados por otros centros de alta complejidad del país.³⁴ En todos los casos, los pacientes fallecidos tenían un recuento leucocitario mayor de 20 000/mm³ al comienzo de la enfermedad, con una mediana de 43 150/mm³, hallazgo que apoya la validez de

la utilización del parámetro de hiperleucocitosis como predictor de mortalidad, como describieron otros autores.^{32,33} Este último punto es importante, ya que la hiperleucocitosis al ingresar debería considerarse un predictor de riesgo de evolución desfavorable que alerte al profesional y promueva conductas activas para disminuir su impacto.

La baja edad de los pacientes internados y de los niños fallecidos ha obligado a las autoridades sanitarias del país a reanalizar las estrategias de vacunación. Por ello, en 2012, con esta realidad epidemiológica, se recomendó la inmunización de las embarazadas con una dosis única de vacuna triple acelular a partir de la semana 20 de gestación, como una estrategia válida para disminuir la ocurrencia de casos en los tres primeros meses de vida, edad en la cual los niños no están protegidos por la vacunación. Esta dosis única favorece el pasaje de anticuerpos de la madre al niño y existen algunas evidencias que permiten pensar que de esta forma quedarían protegidos en la etapa de mayor riesgo. La cobertura actual del país en este grupo para el año 2012 es de 61,9%. Es una tarea de todos trabajar activamente para mejorar estas coberturas, al igual que la de las otras edades de vacunación.^{13,15}

CONCLUSIONES

Los niños asistidos por coqueluche en este hospital pediátrico eran, en su mayoría, antes sanos, menores de un año y no habían completado el esquema primario de vacunación. La tos paroxística y la leucocitosis presentaron una asociación positiva con el diagnóstico de coqueluche mediante PCR, mientras que el recuento de leucocitos mayor de 30 000/mm³ se comportó como un predictor independiente de mortalidad. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Immunization surveillance, assessment and monitoring *Pertussis*. World Health Organization; 2012. [Consulta: 10 de marzo de 2013] Disponible en http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/pertussis/en/index.html.
2. World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals *Pertussis*. World Health Organization; 2012. [Consulta: 10 de marzo de 2013]. Disponible en <http://www.who.int/immunization/topics/pertussis/en/index.html>.
3. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of *pertussis*. *Pediat Infect Dis J* 2005 ;24(5 Suppl):S10-8.
4. WHO (OMS). *Pertussis* vaccines – WHO position paper. Weekly Epidemiological Record. *World Health Organization* 2005;4(80):29-40.
5. California Department of Public Health-Immunization Branch. *Pertussis* Report. 2011. [Consulta: 1 de febrero de

- 2013]. Disponible en <http://www.cdph.ca.gov/programs/immunize/Pages/Default.aspx>.
6. Centers for Disease Control and Prevention. *Pertussis epidemic--Washington, 2012*. *MMWR. Morb Mort Wkly Rep.* 2012;61(28):517-22.
 7. Ministerio de Salud - Gobierno de Chile. Informe de coqueluche Año 2011 p. 1-7. [Consulta: 22 de diciembre de 2012]. Disponible en http://www.minsal.gob.cl/portal/url/page/minsalcl/g_proteccion/g_pni/presentacion_pni.html.
 8. Comité Nacional de Infectología SAP. *Bordetella pertussis*. Libro Azul de Infectología Pediátrica. 4° ed. Buenos Aires: FUNDASAP; 2012. Págs. 484-93.
 9. Long S, Pickering L, Prober C. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Edimburg: Elsevier; 2012.
 10. Tatti K, Sparks K, Boney K, Tondella M. Novel multitarget real-time PCR assay for rapid detection of *Bordetella* species in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2011;49(12):4059-66.
 11. Fingermann M, Fernández J, Sisti F, Llanos C, et al. *Bordetella pertussis* y *Bordetella bronchiseptica* aisladas de pacientes pediátricos en Argentina, caracterización molecular e importancia epidemiológica. *Ludovica Pediatr* 2003;4:163-6.
 12. Grupo Técnico Asesor sobre enfermedades prevenibles por vacunación. Informe final de la XVIII Reunión del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la Organización Panamericana de la Salud, julio de 2011. Buenos Aires, Argentina. 2011.
 13. Ministerio de Salud. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Alerta epidemiológico 25/1/2012. Tos convulsa: Aumento de casos y muertes. 2012. [Consulta: 10 de febrero de 2013]. Disponible en http://www.msal.gov.ar/images/stories/alertas_epidemiologia/2012/alerta-1-tos-convulsa-2012.pdf.
 14. Ministerio de Salud de la Nación. Vigilancia de Coqueluche. Boletín Integrado de Vigilancia. 2012;SE 16(116):15-7. [Consulta: 17 de febrero de 2013]. Disponible en http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/BoletinIntegradoDeVigilanciaVersion_N116-SE16.pdf.
 15. Ministerio de Salud de la Nación. Situación coqueluche: Aumento de casos y muertes. Boletín integrado de vigilancia. 2012;SE 4(106):7-20. [Consulta: 17 de febrero de 2013]. Disponible en http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/BoletinIntegradoDeVigilanciaVersion_N106-SE04.pdf.
 16. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Fundamentos de la Vacunación de Mujeres Embarazadas con Vacuna Triple Bacteriana Acelular (Dtpa) Argentina 2012. 2012, p. 1-23. [Consulta: 17 de febrero de 2013] Disponible en http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/lineamientos_vacuna_dTpa_%20en_embarazadas.pdf.
 17. 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(41):1424-6.
 18. Gentile A. Infección por *Bordetella pertussis*. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(1):78-81.
 19. Gentile A, Romanin V. ¿Podemos controlar la infección por *Bordetella pertussis* en Argentina? Nuevas estrategias. *Rev Hosp Niños B Aires* 2012; 52(236):297-303.
 20. GCBA EMS. Coqueluche. Actualización de Normas de Vigilancia y Control Epidemiológico. 2006,1-2.
 21. Ulloa-Gutiérrez R, Hernández de Mezerville M, Ávila-Agüero ML. *Bordetella pertussis* en Latinoamérica: ¿estamos reconociendo el problema? *Anales de Pediatría* 2008; 69(3):197-9.
 22. Das P. Whooping cough makes global comeback. *Lancet Infect Dis* 2002;2(6):322.
 23. Ministerio de Salud de la Nación-Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. *Coqueluche Argentina* 2011-2012:1-17.
 24. Lind-Brandberg L, Welinder-Olsson C, Lagergård T, Taranger J, et al. Evaluation of PCR for diagnosis of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* infections. *J Clin Microbiol* 1998;36(3):679-83.
 25. Vickers D, Mainar-Jaime RC, Pahwa P. *Pertussis* in rural populations of Saskatchewan (1995 to 2003): incidence, seasonality, and differences among cases. *Can J Public Health* 2006;97(6):459-64.
 26. Canals LM, Labra SF. Análisis no-lineal de la dinámica de enfermedades infecciosas en Chile. *Rev Méd Chile* 1999;127(9):1086-92.
 27. Duncan CJ, Duncan SR, Scott S. Whooping cough epidemics in London, 1701-1812: infection dynamics, seasonal forcing and the effects of malnutrition. *Proc Biol Sci.* 1996; 263(1369):445-50.
 28. Posse CAR, Miceli INP. Evolución de la coqueluche en la Argentina a finales del Siglo XX. *Medicina* 2005;65:7-16.
 29. Romanin V, Salvay MC, Man C, Mistchenko A, et al. Brote de *Bordetella pertussis* en un hospital pediátrico. *Rev Hosp Niños B Aires* 2005;47(214):211-6.
 30. Gentile A, Rearte A, Regatky N, Cortez R, et al. Esquemas atrasados y oportunidades perdidas de vacunación en niños hasta 2 años atendidos en centros de salud. *Rev Argent Salud Pública.* 2012;3(11):30-6.
 31. Guris D, Strebel P, Al. E. Changing epidemiology of *pertussis* in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis* 1999;28:1230-7.
 32. Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe *pertussis* infection? *Intensive Care Med* 2000;26(10):1512-4.
 33. Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, Smith B, et al. Predictors of death in infants hospitalized with *pertussis*: a case-control study of 16 *pertussis* deaths in Canada. *J Pediatr.* 2003;143(5):576-81.
 34. Taffarel P, Bonetto G, Haimovich A. Coqueluche grave, evolución y exanguinotransfusión como tratamiento alternativo. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(4):327-30.