

Infecciones por *Bordetella pertussis* en niños menores de un año hospitalizados y sus contactos del hogar

Dres. Jorge Quian¹, Alfredo Cerisola², Flor Russomano³, Ana Fernández³, Téc. Mónica Cappeta⁴, Dres. Rosario Uriarte⁵, Cristina Mogdacy⁶, Claudia Romero³, María José Carugatti³, Ricardo Rüttimann⁷

Resumen

Objetivos: determinar la presencia de infección por *Bordetella pertussis* en lactantes de menos de un año de edad hospitalizados. Determinar la fuente de infección en los casos positivos para *Bordetella pertussis*.

Material y métodos: estudio descriptivo, epidemiológico, prospectivo, multicéntrico. Se incluyeron 200 lactantes hospitalizados con insuficiencia respiratoria, apneas y/o bradicardia, o con tos paroxística, emetizante, que provocara cianosis o con reprise. Se les realizó cultivo y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *Bordetella pertussis* en secreciones respiratorias y serología. Se estudiaron de forma similar los contactos del hogar de los casos con cultivo o PCR positiva.

Resultados: de los 200 pacientes, 25 tuvieron PCR positiva para *Bordetella pertussis* y siete de ellos también cultivo positivo; en otros cinco lactantes se

confirmó la infección por serología. Comparados con el grupo de los que no presentaban infección por *Bordetella pertussis*, no se encontraron diferencias significativas en las características clínicas excepto en la duración de la tos, cuya mediana fue de 47 días en los lactantes con infección por BP mientras que en el resto fue de 14 días ($p = 0,03$). En los 25 hogares había 130 contactos. Se pudieron incluir 70, de los cuales 32 fueron contactos confirmados (procedentes de 17 hogares). Tenían 18 o más años 20/32 (62,5%), y en 13 casos, se trataba de la madre.

Conclusiones: se confirmó la existencia de infección por BP en Montevideo. La fuente del contagio en la mayoría de los casos habrían sido adultos. En el futuro habrá que considerar nuevas estrategias para prevenir esta enfermedad.

Palabras clave: INFECCIONES POR BORDETELLA
-epidemiología
BORDETELLA PERTUSSIS
TOS FERINA
HOSPITALIZACIÓN

1. Pediatra. Profesor Agregado de Clínica Pediátrica de la Facultad de Medicina.

2. Pediatra. Ex Asistente de Clínica Pediátrica de la Facultad de Medicina.

3. Ex Residente de Pediatría. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Ministerio de Salud Pública.

4. Técnica en Biología Molecular. Laboratorio de Biología Molecular. Asociación Española Primera de Socorros Mutuos.

5. Doctora en Ciencias. Encargada del Laboratorio de Biología Molecular. Asociación Española Primera de Socorros Mutuos.

6. Médico Jefe de Laboratorio. Asociación Española Primera de Socorros Mutuos.

7. Pediatra. Infectólogo. Investigador de Inmunizaciones de GlaxoSmithKline. Argentina.

Estudio patrocinado por el laboratorio GlaxoSmithKline.

Fecha recibido: 6 de junio de 2006.

Fecha aprobado: 3 de octubre de 2006.

Summary

Objective: *determine the presence of BP infection in hospitalized children under one year of age and determine the source of infection.*

Methods: *a descriptive, epidemiological, prospective and multicentric study was realized. 200 hospitalized patients with respiratory arrest, apneas and/or bradycardia or with cough spasms with cyanosis or whooping were included. PCR and BP culture were done. House contacts were also studied.*

Results: *from the total whole, 25 patients had a positive PCR for BP and 7 had a positive culture; in 5 patients the infection was confirmed by serology. Compared with the group without BP infection, the main difference found was the duration of cough which was 47 days for the BP group and 14 days for the rest ($p=0.03$) There were 130 contacts in the 25 homes. Of the 70 contacts included, 32 were confirmed. The average age was 18 years old or older and in 13 cases it was the mother.*

Conclusions: *most infections caused by BP occur in Montevideo. Adults are the main source of infection. New strategies in order to prevent this disease should be considered in the future.*

Key words: BORDETELLA INFECTIONS
-epidemiology
BORDETELLA PERTUSSIS
WHOOPIING COUGH
HOSPITALIZATION

Introducción

Desde hace varios años, las publicaciones internacionales hacen referencia al incremento de los casos de enfermedad por *Bordetella pertussis* (BP), tos convulsa, tos coqueluchoide o tos de los 100 días⁽¹⁾. J. Nelson advirtió del cambio de la epidemiología de BP en lactantes al plantear que la fuente de contagio en los últimos años podían ser los adultos⁽²⁾. Las publicaciones se sucedieron y el tema se enfocó en dos aspectos principales. En primer término, ha cambiado la edad en la que se enferman los niños. Actualmente hay un aumento del número de casos en menores de un año y sobre todo en menores de 6 meses⁽³⁻⁷⁾, mientras que en la era prevacunación los que más enfermaban eran los mayores de un año⁽⁸⁾. En segundo término, se han modificado los focos epidemiológicos. Los adultos son ahora una fuente de contagio importante, con cuadros clínicos que pueden no ser sugestivos del diagnóstico⁽⁹⁻¹³⁾. Antes de la introducción de las vacunas, los propios niños se contagiaban entre sí⁽¹⁴⁾.

En los menores de un año, las infecciones por BP pueden presentarse sin las características típicas con las que clásicamente se describía la enfermedad (tos paroxística, emetizante, con reprise) sino bajo la forma de apneas, distrés respiratorio inespecífico o bradicardia^(15,16). Además son varios los microorganismos que pueden presentarse con manifestaciones clínicas similares.

La investigación etiológica de BP en los países en desarrollo es compleja por razones técnicas y económicas. El *gold standard* de la investigación es el aislamiento por cultivo de BP. Éste es técnicamente complejo y su sensibilidad es muy baja⁽¹⁷⁾. En la década de los 90 se desarrolló la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para BP. Para la mayoría de los centros tiene un valor similar al del cultivo como marcador de infección y su sensibilidad es considerablemente mayor⁽¹²⁾. El inconveniente de esta técnica es requerir laboratorios de alta complejidad, difíciles de instalar y mantener en países pobres. La serología es confiable, fundamentalmente la que investiga anticuerpos frente a la toxina pertussis. Requiere tener muestras en la etapa aguda y en la convalecencia, lo cual dificulta su obtención⁽¹⁸⁾.

En Uruguay hacía varios años que no había estudios epidemiológicos ni clínicos sobre BP. Las últimas comunicaciones fueron publicadas más de 15 años atrás^(19,20). La enfermedad por BP es de denuncia obligatoria frente al Ministerio de Salud Pública, pero las cifras comunicadas a la población médica parecen alejadas de la realidad⁽²¹⁾, tal como se muestra en la tabla 1.

En base a estos antecedentes, se decidió hacer una investigación etiológica y epidemiológica que pudiera

Tabla 1. Número de casos de tos ferina. Uruguay 1990–2001

Años	Número de casos
1990	161
1991	47
1992	44
1993	17
1994	11
1995	72
1996	17
1997	12
1998	1
1999	3
2000	2
2001	6

Fuente: Vigilancia epidemiológica. Ministerio de Salud Pública

aportar datos primarios de la realidad de la infección por BP y su fuente de transmisión en Montevideo.

Objetivo primario

Determinar la presencia de infección por BP en lactantes de menos de un año de edad ingresados en salas pediátricas generales o en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), incluyendo Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, de la ciudad de Montevideo.

Objetivo secundario

Determinar la posible fuente de infección en los casos positivos para BP.

Material y método

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, multicéntrico, multinacional. Se realizó en 6 países. En cada país se eligieron algunos hospitales y se propuso estudiar 200 lactantes de menos de un año de edad y los contactos del hogar de los casos positivos. Los resultados presentados aquí corresponden a los 200 lactantes incluidos en Montevideo, Uruguay, entre el 17 de abril de 2002 y el 14 de agosto de 2003. Los pacientes fueron incorporados del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) (de sus salas de hospitalización y de su Unidad de Cuidados Intensivos de Niños, UCIN), y de las unidades de Cuidados Intensivos (UCIP) del Sanatorio

Americano, del Sanatorio Evangélico (IDAPE) y de Médica Uruguaya Centro de Asistencia Médica (CINP-MUCAM). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del CHPR.

Criterios de inclusión de pacientes:

- Consentimiento informado por escrito del padre, madre o tutor.
- Menor de 1 año de edad, hospitalizado durante el período del estudio por alguno de los siguientes ítems:
 - a) Insuficiencia respiratoria (IR) definida como saturación de O₂ igual o menor de 90% respirando al aire, o cianosis clínica (descartando cardiopatía congénita cianótica), o IR definida por estudio de gases en sangre (PaO₂ menor de 60 mmHg respirando al aire, o PaCO₂ mayor de 50 mmHg) o la necesidad de asistencia ventilatoria mecánica (AVM) por causa respiratoria. Se excluyeron a los menores de 2 semanas de vida con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, aspiración de meconio, enfermedad de membrana hialina o IR debido a problemas estructurales conocidos (por ejemplo síndrome de Pierre Robin).
 - b) Apnea y/o bradicardia.
 - c) Tos de cualquier duración con, por lo menos, una de las siguientes características: paroxística, que provoque vómitos, con “reprise” (*whooping*) o que provoque cianosis.

Criterios de exclusión:

- Rechazo del consentimiento informado o por pedido del personal médico tratante.

Criterios de inclusión para contactos del hogar de un caso índice.

- Todos los contactos del hogar de un caso índice diagnosticado por PCR o por cultivo, que dieron el consentimiento informado por escrito para participar o cuyo padre, madre o tutor hayan consentido en su nombre, fueron incluidos. Para familias extensas, hogar fue definido como todos aquellos quienes normalmente duermen en la misma morada.

Estudios realizados

A todos los pacientes incluidos se les realizó cultivo y PCR para BP y *B. parapertussis* en secreciones nasofaríngeas y determinación de anticuerpos para toxina pertussis (primera muestra al ingreso; segunda muestra a las 6 semanas).

Otros exámenes: hemogramas, radiografías de tórax, etcétera, fueron solicitados según los criterios de los médicos tratantes.

Definiciones de caso de infección por *B. pertussis*

A) Definición clínica

- 1) Una persona con tos de 14 días o más de evolución con al menos una de las siguientes características:
 - a) Paroxismos (por ejemplo ataques) de tos;
 - b) Reprise (*whooping*);
 - c) Vómitos postusivos (vómitos inmediatamente después de ataques de tos) y sin otra causa aparente, o⁽²²⁾
- 2) Persona con tos que dura 21 días o más sin características adicionales⁽²³⁾.

B) Definición de laboratorio

Un caso de pertussis es confirmado por laboratorio si se halla uno o más de los siguientes criterios:

- *Bordetella pertussis* aislada por cultivo.
- PCR positiva para *Bordetella pertussis*.
- Determinación de anticuerpos para toxina pertussis: nivel de PT-IgG > 100 U/ml⁽²⁴⁾.

Asignación de la definición

Los lactantes sólo fueron diagnosticados por los resultados de laboratorio, mientras que sus contactos del hogar podían ser diagnosticados tanto por los resultados de laboratorio como por coincidencia con la definición clínica del caso, debido a que estaban epidemiológicamente relacionados a un caso confirmado por laboratorio. Se investigaron solamente los contactos del hogar de los lactantes con PCR o cultivo positivos, ya que la determinación de anticuerpos para toxina pertussis no se realizó en el país y los resultados se obtuvieron meses después.

Programa ampliado de inmunizaciones (PAI) en Uruguay

El PAI incluye en el primer año de vida, BCG al nacer; pentavalente (que incluye pertussis, difteria, tétanos, *Haemophilus influenzae* tipo b, y hepatitis B), y antipoliomielítica vía oral a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad. Al año de vida se administra la vacuna triple viral (sarampión, rubéola y parotiditis) junto a la vacuna para varicela. No existe en Uruguay la vacuna de pertussis acelular.

Estadística

Para la estadística descriptiva se utilizaron proporciones y sus intervalos de confianza 95% (IC95%). Para las variables continuas se utilizó la mediana. Para la comparación de las mismas se utilizó la prueba de la mediana para muestras independientes. Para la comparación

de proporciones se utilizó el programa Epi Info 6 para el cálculo de chi cuadrado. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

En el período mencionado fueron elegibles 694 pacientes. Se incluyeron los 200 que previó el estudio. Los restantes 494 no lo fueron por no haber obtenido el consentimiento de los cuidadores, por decisión del staff médico o por otras razones (estadías breves que no permitían el contacto con la familia, pacientes institucionalizados en quienes no se obtenía el consentimiento informado).

Características de los pacientes en los que se hizo diagnóstico de infección por *Bordetella pertussis*

En 30 pacientes (15%; IC95% 10,5-20,9) se hizo diagnóstico de infección por BP; 25 tuvieron PCR positiva y siete de ellos también cultivo positivo. No hubo ningún caso con cultivo positivo y PCR negativa. Hubo cinco pacientes que teniendo PCR y cultivos negativos tuvieron anticuerpos antitoxina-pertussis con valores por encima de los establecidos para el corte (>100 UI/ml) en la determinación inicial o en la de convalecencia.

Ninguno tuvo PCR o cultivo positivo para *B. parapertussis*.

Estos 30 lactantes tenían edades comprendidas entre menos de un mes y 8 meses, con una mediana de 4 meses, siendo 22 de ellos (73,3%) menores de 6 meses. Del total, 16 (53,3%) eran de sexo femenino. En relación al número de inmunizaciones que incluían al componente pertussis, 12 (40%) no habían recibido ninguna inmunización (solo BCG al nacer), 12 (40%) habían recibido una dosis, cuatro (13%) dos dosis y dos (7%) tres dosis. La duración de la hospitalización tuvo una mediana de 7 días con un rango entre 3 y 149 días. El paciente que estuvo 149 días ingresó por una infección por BP y en la evolución adquirió una infección intrahospitalaria por adenovirus, con insuficiencia respiratoria, que requirió hospitalización en cuidados intensivos y asistencia ventilatoria mecánica en forma prolongada, quedando posteriormente con dependencia de oxígeno. Ingresaron a UCIP 6/30 (20%): dos pacientes requirieron asistencia ventilatoria mecánica (AVM). No falleció ningún paciente. En la tabla 2 se compara el grupo de los lactantes con BP con el resto.

La infección por BP se presentó con episodios de paroxismos en 22 (73,3%), tos emetizante en 20 niños (66,7%) y apneas en siete (23,3%). Ninguno presentó reprise (o *whooping*). De los 30 pacientes, cuatro no tuvieron ninguna de las características de la tos coqueluchoidea. La mediana de la duración de la tos fue 47 días con

Tabla 2. Comparación entre los pacientes con infección por BP y los restantes.

	Tos convulsa (n = 30)	No tos convulsa (n = 170)		
Edad [mediana (rango)]	4 meses (1–8)	2 meses (1 – 11)	NS	
Sexo femenino (%)	16 (53,3%)	77 (45,3%)	NS	
Inmunizaciones	0 dosis	12 (40%)	97 (57,1%)	NS
	1 dosis	12 (40%)	45 (26,5%)	NS
	2 dosis	4 (13%)	15 (8,8%)	NS
	3 dosis	2 (7%)	13 (7,6%)	NS
Días de hospitalización [mediana (rango)]	7 (3 – 149)	6 días (1 – 21)	NS	
Diagnóstico al ingreso de tos coqueluchoidea (%)	9 (30%)	42 (25%)	NS	
Pacientes con apneas (%)	7 (23,3%)	54 (31,8%)	NS	
Duración de la tos [mediana (rango)]	47 (3 – > 99)	15,5 días (0 – > 99)	p < 0,00001	
Derivaciones a UCIP (%)	6 (20%)	35 (20,6%)	NS	
Pacientes fallecidos	0	3	NS	

un rango entre 3 y más de 99 días. Los diagnósticos registrados en las historias clínicas al ingreso por los médicos tratantes fueron: tos coqueluchoidea (9), infección respiratoria baja (8), bronquiolitis (7), neumonitis (3), apnea (2), infección respiratoria alta (1). El diagnóstico al egreso fue tos coqueluchoidea en 19 lactantes. Los médicos tratantes solicitaron hemogramas en 25 de los 30 pacientes. El recuento de leucocitos/mm³ fue mayor de 15.000 en 15/25 (60%), entre 5.000 y 15.000 en nueve (36%) y menos de 5.000 en un paciente (4%). La leucocitosis más elevada fue de 46.400. En relación a la clasificación de los glóbulos blancos, 17 (68%) tuvieron linfocitosis mayor de 50% y 2 de ellos mayor de 80%.

Características de los contactos

En los 25 hogares de los niños con resultados de PCR positiva para BP, se identificaron 130 contactos, de los cuales se pudieron estudiar 70 (54%). Se registraron datos sobre sus manifestaciones clínicas, y se les realizó PCR, cultivo y serología. La segunda muestra de serología se pudo realizar en 31 de ellos. A los otros 60 (46%) contactos no fue posible incorporarlos porque se negaron a participar o porque no fue posible localizarlos.

En 17 (68%) de los 25 hogares (donde se estudiaron en total 70 contactos), se identificaron 32 casos (46%) que cumplían con los criterios de contacto confirmado;

20 de esos 32 (62,5%) tenían 18 o más años, y en 13 casos, se trataba de la madre.

De los 32 contactos confirmados, 30 cumplían con la definición clínica (uno de ellos presentó, además, PCR y cultivo positivos, otro tuvo PCR y serología positivas, y en otros 10 la serología fue positiva). En los otros dos casos que no cumplieron con la definición clínica, uno presentó PCR y cultivo positivos, y el otro serología positiva (IgG 275 U/ml). La media de duración de la tos en los 30 contactos que cumplían con la definición clínica fue de 50,9 días, con una mediana de 40,5 y un rango entre 16 y 135 días. Considerando aisladamente las características de la tos, 14 tenían paroxismos de tos, 7 presentaban tos emetizante y 4 adultos refirieron “reprise”. En 13 casos, la tos no presentaba ninguna de estas características, y el único criterio clínico fue la duración prolongada (entre 25 y 135 días).

Discusión y conclusiones

En el presente estudio, que fue realizado en algunas instituciones de Montevideo durante 16 meses, se hallaron más casos de enfermedad por BP que el total de los reportados en los últimos 4 años al Ministerio de Salud Pública en todo Uruguay. Se encontraron 30 casos en 200 pacientes estudiados de un total de 694 pacientes elegibles. Entre los 494 pacientes con manifestaciones

Tabla 3. Valor de la sospecha clínica al ingreso como prueba diagnóstica de infección por BP

		Infección por BP	No infección por BP	Totales
Diagnóstico al ingreso	Tos coqueluchoidea	9	42	51
	Otros	21	128	149
Totales		30	170	200

Sensibilidad: 30%

Especificidad: 75%

Valor predictivo positivo: 18%

Likelihood ratio positivo: 1,2

clínicas similares que no pudieron ser estudiados por las razones anteriormente expuestas, se puede sospechar que podría haber más casos positivos. La ausencia de investigaciones etiológicas en las infecciones respiratorias de los lactantes y la falta de denuncias epidemiológicas por parte del cuerpo médico pueden contribuir al subregistro oficial de casos de tos convulsa.

Los diagnósticos al ingreso hospitalario fueron relativamente similares y heterogéneos tanto en quienes se confirmó la infección por BP como en los casos con resultados de laboratorio negativos. De los 30 pacientes con una prueba positiva para BP, solo en nueve (30%) los médicos que los asistieron tuvieron la sospecha de esta etiología al ingreso, ya que registraron en la historia clínica el diagnóstico de tos coqueluchoidea. Éste fue el diagnóstico en 42 pacientes (25%) en los cuales no se confirmó la infección por BP (tabla 3). En esta muestra de pacientes la sensibilidad del diagnóstico clínico realizado por los médicos que asistieron inicialmente a los pacientes fue de 30%, la especificidad 75%, el valor predictivo positivo 18% y el *likelihood ratio* positivo fue 1,2. La falta de precisión del diagnóstico clínico para identificar a los lactantes con infección por BP, sumado a la complejidad de las técnicas que se requieren para confirmar el diagnóstico etiológico, hacen que sea muy difícil determinar la verdadera incidencia de la infección por BP (25-27). Este estudio no permite la inferencia de parámetros epidemiológicos generales dado que no existen datos demográficos de la base poblacional de los usuarios de los diferentes hospitales y, en segundo lugar, porque el estudio se realizó solamente en niños hospitalizados.

Ninguno de los pacientes del grupo BP tuvo reprise y 4 de los 30 no tuvieron ninguna característica típica de las que se describen en la enfermedad. Se debe estar especialmente atento a que existen estas formas de presentación, ya que la clínica no orienta al diagnóstico (15).

La duración de la tos fue notoriamente mayor en los casos en que se comprobó infección por BP y la diferencia entre ambos grupos fue significativa. También los

contactos positivos tuvieron tos prolongada (lo cual es lógico ya que constituye uno de los criterios principales de la definición clínica). Aunque es un dato que en general se obtiene en la evolución, la tos prolongada, tanto en el paciente como en su núcleo familiar, puede ser uno de los pilares epidemiológicos de mayor valor para la sospecha clínica (28). Sin embargo, dado que no se estudiaron los contactos de los pacientes con PCR y cultivos negativos, no se puede comparar la duración de la tos entre ambos grupos de contactos del hogar.

La mayoría de los pacientes con infección por BP aún no había recibido las tres dosis de la vacuna pentavalente, que es la que tiene el componente pertussis. Este hallazgo, similar a lo mencionado en la bibliografía, podría plantear otras estrategias de prevención (vacunación de las madres en el tercer trimestre de embarazo, vacunación de los recién nacidos, vacunación selectiva de las madres, familiares y contactos cercanos de los recién nacidos, o vacunación universal de los adolescentes y de los adultos) (26,29).

La técnica de PCR fue más eficaz que el cultivo para identificar la infección por BP, lo que es similar a lo publicado en otras series sobre el tema (30-33). La PCR ha pasado a ser el método de elección para el diagnóstico. Sin embargo, no tiene una sensibilidad del 100%. Esto se vio en cinco pacientes que tuvieron una dosificación de anticuerpos para toxina pertussis positiva pese a tener PCR y cultivos negativos (34). La sensibilidad de la PCR y del cultivo disminuye si el paciente está recibiendo antibióticos.

De los 32 contactos con infección por BP, tres tuvieron PCR positiva, y dos de ellos cultivo positivo. La baja sensibilidad de la PCR y el cultivo en los contactos también es similar a lo reportado en comunicaciones previas (26,35). Es muy ilustrativo el caso de un contacto con PCR y cultivo positivos: sus síntomas habían comenzado 2 días antes de obtener las muestras. Cuando el estudio es muy temprano en la evolución de la enfermedad, como en este caso, se incrementa el número de hallazgos positivos (36).

Las madres tuvieron un rol preponderante en la noción de contacto. También en la población de Montevideo, como se observa en otras regiones, los adultos parecen constituir una fuente importante de transmisión de BP^(2,9-13,26,28,37,38).

Se identificaron contactos positivos en el 68% de los hogares analizados. La definición utilizada se basó en criterios clínicos relativamente estrictos y en datos de laboratorio (cultivo, PCR y serología). En un estudio recientemente publicado, realizado en los Estados Unidos, se identificó la fuente de contagio en solo el 43% de los casos de lactantes con BP, a pesar de haber utilizado un criterio amplio y exclusivamente clínico para definir a los contactos⁽³⁸⁾. Las diferencias metodológicas, así como las características sociales y demográficas de la población estudiada en la ciudad de Montevideo, podrían explicar estos resultados.

Aunque la infección por BP es la más frecuente de las enfermedades prevenibles por vacunas de uso sistemático en los niños, continúa siendo una causa importante de morbilidad y, en algunos casos, de mortalidad, especialmente entre los lactantes más pequeños^(25,29). Este estudio es un aporte al conocimiento de la infección por BP en Montevideo y constituye un alerta acerca de la frecuencia de esta infección tanto en lactantes como en niños mayores y adultos. También puede contribuir a la discusión sobre la conveniencia de realizar dosis de recuerdo (booster) para tos convulsa en los adolescentes y adultos, al igual que se hace para tétanos y difteria^(25,28,29,39,40).

Referencias bibliográficas

1. **Bass J, Wittler R.** Return of epidemic pertussis in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 343-5.
2. **Nelson J.** The changing epidemiology of pertussis in young infants. *Am J Dis Child.* 1978; 132: 371-3.
3. **Christie CD, Baltimore RJ.** Pertussis in neonates. *Am J Dis Child* 1989; 143(10): 1199-202.
4. **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.
5. **Izurietta H, Kenyon T, Strebel P, Baughman A, Schulman S, Wharton M.** Risk factors for pertussis in young infants during an outbreak in Chicago in 1993. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 503-7.
6. Resurgence of pertussis. United States 1993. *MMWR* 1993; 42: 952-3; 959-60.
7. Pertussis deaths. United States 2000. *MMWR* 2002; 51: 616-8.
8. **Black S.** Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: S 85-9.
9. **Spearing N, Horvath R, Mc Cormack J.** Pertussis: adults as a source in healthcare settings. *Med J Aust* 2002; 177(10): 568-9.
10. **Guris D, Strebel P, Bardenheir B, Brennan M, Tachdjian R, Finch E, et al.** Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1230-7.
11. **Cherry J.** Epidemiological, clinical, and laboratory aspects of pertussis in adults. *Clin Infect Dis* 1999; 28(suppl 2): S112-7.
12. **Skowronski D, De Serres G, MacDonald D, Wu W, Shaw C, Macnabb J, et al.** The changing age and seasonal profile of pertussis in Canada. *J Infect Dis* 2002; 185: 1448-53.
13. **Schmitt-Gromé S, Cherry J, Heininger U, Uberall M, Pineda E, Stehr K.** Pertussis in German adults. *Clin Infect Dis* 1995; 221: 860-6.
14. **Cherry J, Brunei P, Golden G, Karzon D.** Report of the task force on pertussis and pertussis immunization – 1988. *Pediatrics* 1988; 81 (6-part 2): 939-84.
15. **Donoso A, Wegner A, Leon J, Ramirez M, Carrasco J.** Coqueluche en niños menores de 6 meses de vida. *Rev Chil Pediatr* 2001; 72 (4): 334-9.
16. **Hewlett E.** Bordetella species. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4 ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2078-84.
17. **Doucet-Populaire F, Bourgeois N, Charara O, Bellaiche M, Richardin F, Salomon JL, et al.** Utilisation en routine de l'amplification génique pour le diagnostic de coqueluche chez l'enfant. *Arch Pediatr* 2002; 9(11): 1145-52.
18. **Deen J, Mink C, Cherry J, Christensen P, Pineda E, Lewis K, et al.** Household contacts study of Bordetella pertussis infections. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1211-9.
19. **Russi JC, Campione J, Hortal M, Peluffo G, Osma R, Tossi H, et al.** Tos ferina asociada a infección por adenovirus. Observación preliminar. *Arch Pediatr Urug* 1971; 42(4): 268-73.
20. **Sayaguez B, Rizzo M, Gentile-Ramos I, Machado M, Goycoetchea I.** Tos convulsiva: aspectos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio. *Arch Pediatr Urug* 1985; 56(4): 173-7.
21. Ministerio de Salud Pública (Uruguay). *Vigilancia Epidemiológica*. Boletín Oficial. Montevideo: MSP, 2002.
22. Pertussis. United States 1997-2000. *MMWR*, 2002; 51 (4):73-6.
23. **Wirsing von König CH, Postels Multani S, Bock HL, Schmitt HJ.** Pertussis in adults: frequency of transmission after household exposure. *Lancet* 1995; 346: 1326-9.
24. **Rosenthal SK, Strebel P, Cassidy P, Sanden G, Brusuelas K, Wharton M.** Pertussis infections among adults during the 1993 outbreak in Chicago. *J Infect Dis* 1995; 171: 1650-2.
25. **Edwards KM.** Overview of pertussis: focus on epidemiology, sources of infection, and long term protection after infant vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24(6 Suppl): S104-8.
26. **Schellekens J, Wirsing von König CH, Gardner P.** Pertussis sources of infection and routes of transmission in the vaccination era. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S19-S24.
27. **Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heininger U, Mertsola J.** Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives. *Pediatr Infect Dis J*, 2005; 24: S25-S34.
28. **Cherry JD.** The epidemiology of pertussis: a comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology

- logy of *Bordetella pertussis* infection. *Pediatrics*. 2005; 115(5):1422-7.
29. **Forsyth K, Tan T, von Konig CH, Caro JJ, Plotkin S.** Potential strategies to reduce the burden of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(5 Suppl):S69-74.
 30. **Murphy T, Bisgard K, Sanden G.** Diagnosis and Laboratory Methods. En: Centers of Disease Control and Prevention. Guidelines for the Control of Pertussis Outbreak. Atlanta: CDC, 2000: 7-8.
 31. **Houard S, Hackel C, Herzog A, Bollen A.** Specific identification of *Bordetella pertussis* by the polymerase chain reaction. *Res Microbiol*, 1989; 140: 477-87.
 32. **Heininger U, Schmidt-Schalpfer G, Cherry J, Stehr K.** Clinical validation of a polymerase chain reaction assay for the diagnosis of pertussis by comparison with serology, culture, and symptoms during a large pertussis vaccine efficacy trial. *Pediatrics*, 2000: 105; e31.
 33. **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.
 34. **Pret C, Vial P, Viviani T, Gonzalez P, Montiel F, Riedel I, et al.** Etiología del síndrome coqueluchoideo y rendimiento de las técnicas para el diagnóstico de *Bordetella Pertussis* en pacientes hospitalizados. *Rev Chil Infect* 1999; 16 (1):17-26.
 35. **Birkebaek N, Kristiansen M, Seefeldt T, Degn J, Moller A, Heron I, et al.** *Bordetella pertussis* and chronic cough in adults. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1239-42.
 36. **Mink C, Sirota N, Nugent S.** Outbreak of pertussis in a fully immunized adolescent and adult population. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1994; 148: 153-7.
 37. **Elliot E, McIntyre P, Ridley G, Morris A, Massie J, Mcenier J, et al.** National study of infants hospitalized with pertussis in the acellular vaccine era. *Pediatr Infect Dis J*, 2004; 23: 246-52.
 38. **Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Millar CA, Cianfrini C, Jenings CE, et al.** Infant pertussis: Who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 985-9.
 39. **Edwards K, Decker M, Graham B, Mezzatesta J, Scott J, Hackell J.** Adult immunization with acellular pertussis vaccine. *JAMA* 1993, 269: 53-6.
 40. **Halperin SA.** Canadian experience with implementation of an acellular pertussis vaccine booster-dose program in adolescents: implications for the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(6 Suppl):S141-6.

Correspondencia: Dr. Jorge Quian.
Verde 4630. CP 11.600.Montevideo, Uruguay
E-mail: jorgeq@internet.com.uy