

Tos Ferina asociado a morbimortalidad e inmunoprevención. Whooping cough associated with morbimortality and immunoprevention.

Sarai Elizabeth Umazor C.* Lidia María Prado López**

RESUMEN

Antecedentes: En Honduras han existido múltiples brotes de tos ferina, sin embargo, pocos se publican y reportan como diagnóstico la reacción en cadena de Polimerasa (PCR) en tiempo real. Debe tomarse en cuenta el subregistro y el infradiagnóstico debido al bajo índice de sospecha como factores importantes a considerar en la reemergencia de la enfermedad. **Objetivo:** Describir el Síndrome Coqueluchoide y tos ferina en el Hospital Nacional Dr. Mario Catarino Rivas (HNMCR) en el período de enero a mayo 2017. **Pacientes y Métodos:** Estudio descriptivo, transversal en niños cuyo cuadro clínico cumple con los criterios de caso probable de tos ferina. La muestra la conforman 23 pacientes. **Resultados:** La Tosferina afecta a niños del sexo masculino, lactante menor, durante los meses de enero y marzo. La evolución de la enfermedad tiene una media de 12 días al momento del diagnóstico, el esquema de vacunación incompleto para la edad según PAI es un factor de riesgo importante, La tos paroxística, fiebre y apnea fueron el cuadro clínico predominante acompañado de hiperleucocitosis con PCR positivos. El 37% de los casos fallecieron por complicaciones asociadas. **Conclusión:** A pesar de los cambios epidemiológicos que ha habido durante el transcurso del tiempo con la introducción de la vacuna contra Bordetella Pertussis, sigue siendo una enfermedad prevalente, potencialmente fatal, especialmente en lactantes menores y neonatos, se considera que la

que la estrategia capullo debe ser incluida en el programa ampliado de inmunizaciones de nuestro país, recordando que la tos ferina es una enfermedad inmunoprevenible.

PALABRA CLAVE

Tos de 100 días, tos Ferina, Bordetella pertussi, Vacuna contra pertussis.

ABSTRACT

In Honduras there have been multiple outbreaks of whooping cough, but few are published and reported as a diagnosis the polymerase chain reaction (pcr) in real time. Should be taken into account underreporting and underdiagnosis due to the low index of suspicion as a important factors to consider in the emergence of the disease. **Objective:** to describe the COQUELUCHOIDE syndrome and pertussis infection in Hospital Mario Catarino Rivas (HMCR) in the period between January to may 2017. **Patients and methods:** descriptive, cross sectional study in children whose clinical picture meets the criteria to be a probable case of whooping cough. The sample consist of 23 patients. **Results:** pertussis affects male children, younger breastfeeding, during the months of January and march. The evolution of the disease has an average of 12 days of illness at the time of diagnosis, the incomplete vaccination scheme for the age according to PAI is an important risk factor. Paroxysmal cough, fever and apnea were the predomiant clinical picture accompanied by hyperleukocytosis with positive CPR. 37% of the cases passed away because of associated complicatins. **Conclusion:** Despite the epidemiological changes that have taken place during the course of time

*Médico residente de Tercer año pediatría, UNAH-VS.

**Pediatra HNMCR.

Dirigir correspondencia: saraumazor@hotmail.com

Recibido: 28 de octubre 2016 Aprobado: 26 de julio 2017

with the introduction of the bordetella pertussis vaccine, it still remains a prevalent disease, fatal, specially in infants and neonates, the cocoon strategy is considered to be included in the immunization program of our country, remembering that the whooping cough is a preventable disease.

KEYWORDS

100 days cough, pertussis, bordetella pertussis, pertussis vaccine.

INTRODUCCION

En Honduras han existido múltiples brotes de tos ferina, sin embargo, pocos se publican y reportan como diagnóstico la PCR en tiempo real. Debe tomarse en cuenta el subregistro y el infradiagnóstico debido al bajo índice de sospecha como factores importantes a considerar en la remergencia de la enfermedad; así como la dificultad del control al destacar los fallos en las estrategias de prevención, siendo una enfermedad inmunoprevenible.

La tos de 100 días conocida también como tos convulsa, tussis quinta, tos ferina este último vocablo fue asignado en 1679 por el médico inglés Thomas Sydenham, se caracteriza por paroxismos de tos persistente de larga evolución, que genera complicaciones debido a los periodos de hipoxia en cada acceso de tos e incluso llevar a la muerte.⁽¹⁾ Su incidencia a nivel mundial es de 30 – 50 millones de casos de tos ferina anualmente y más de 300,000 muertes al año, considerándose una enfermedad endémica, que ocurre el noventa por ciento de los casos en países en vías de desarrollo entre los niños pequeños no vacunados o con una vacunación incompleta o en quienes no poseen ya inmunidad pasiva transferida desde la madre; ocupando el quinto lugar como causa de muerte en menores de cinco años por enfermedades inmunoprevenible en

todo el mundo. En nuestro país para el año 2013 se notificaron 274 casos sospechosos por tos ferina se clasificaron 25 confirmados por cultivo, el grupo de edad más afectado fue el grupo de 2 – 11 meses de edad seguido del menor de 2 meses de edad, registrándose las mayores tasas en Intibucá (0.79 x 100,000 habitantes); en San Pedro sula para el año 2013 se reportó tasas de 0.26 x 100,000 habitantes y para el 2016 se confirmaron 9 casos de tos ferina en el HNMCR.⁽²⁾ El agente causal de tos ferina, *Bordetella pertussis*, se caracteriza por ser bacilo inmóvil, gram negativo, aerobio, encapsulado, cuya patogenicidad se debe a la producción de toxinas. El conocimiento de la epidemiología de la tos ferina debe tener en cuenta la existencia del síndrome coqueluchoide término que incluye cuadros clínicos similares, indistinguibles por sus manifestaciones clínicas de la tos ferina (pertussis-like), causado por otras bacterias y virus como *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica* y *Bordetella holmessi*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Ureaplasma urealyticum*, sincitial respiratorio, influenza, parainfluenza, adenovirus, metaneumovirus y citomegalovirus. Clínicamente tiene periodo de incubación de 7 a 10 días, afectando vías respiratorias alta y se caracteriza por 3 periodos de la enfermedad: fase catarral, fase paroxística con duración de 4 semanas en la cual puede haber complicaciones debido a los episodios de tos convulsa: hemorragias conjuntivales y cerebrales, fracturas costales, convulsiones, atelectasias, neumotórax, hipoxia, hipertensión pulmonar y encefalopatía. Fase de convalecencia duración de 1 a 3 meses donde los síntomas van remitiendo paulatinamente.⁽³⁾

El diagnóstico se realiza mediante la sospecha clínica, estudios laboratoriales y pruebas especiales como cultivo nasofaríngeo, PCR,

Serología y Test de inmunofluorescencia directa.⁽⁴⁾

En el siglo XXI se han implementado estrategias las cuales incluye la vacunación dTpa en embarazadas desde la 27 semanas de gestación independientemente en cada embarazo y vacunación a contactos domiciliarios.

En Honduras se utiliza la vacuna contra Bordetella Pertussi, la cual contiene células enteras e inactivadas no menos de 16 UO, aplicada según el esquema de vacunación PAI a los 2, 4 y 6 meses de edad y 2 dosis de refuerzo a los 18 meses y 4 años de edad.^(5,6)

En el HNMCR se tratan niños a diario con enfermedades de vías respiratorias procedentes de toda la región noroccidental, por lo cual se considera importante dar a conocer la implementación de estrategias de prevención, así como caracterizar los factores asociados a morbilidad y mortalidad en pacientes con tos ferina en HNMCR en el área de pediatría en el período de enero a mayo 2017.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal en el HNMCR. La población de estudio fue conformada por niños de ambos sexos menores de 18 años que acudieron al servicio de emergencia del HNMCR, la muestra la conformaron 23 pacientes quienes presentaron cuadro clínico que cumplen con los criterios de caso probable de tos ferina, durante el período de enero a mayo del 2017, a quienes se les llenó la ficha de vigilancia epidemiológica de reporte de caso según el programa ampliado de inmunizaciones de la secretaria de salud de Honduras.

Se consideró como caso probable: síntomas y signos que lo definen como probable. El caso es confirmado si se obtiene cultivo positivo

para Bordetella pertussis y/o PCR positivo o si tiene un vínculo epidemiológico con un caso confirmado por laboratorio. Se consideró caso descartado a los pacientes que fueron clasificados como probables pero que el laboratorio fue negativo para *Bordetella pertussis*.

Criterio de exclusión, paciente cuyas alteraciones sean secundarias a otras patologías que presenten reacción leucemoide como leucemias, sepsis, medicamentos.

Los datos obtenidos de la ficha de investigación de casos de tos ferina y del expediente clínico son: 1. Características demográficas (sexo, edad, lugar de procedencia, semana epidemiológica), 2. Antecedentes y cuadro clínico (dosis de vacuna, nexo epidemiológico, fecha de inicio de síntomas, síntomas: características y duración de la tos, apnea, cianosis, hemorragia conjuntival, fecha de hospitalización), 3. Pruebas de Gabinete (Laboratorio, PCR y cultivo), 4. Evolución y condición al alta (Días de estancia hospitalaria, complicaciones durante la evolución de la enfermedad, condición final del paciente). Se dará seguimiento para cierre del evento con una llamada telefónica, posterior a la alta médica en pacientes que fueron positivos para Bordetella Pertussi.

La prueba de PCR y cultivo se realizó en el laboratorio de Microbiología tanto del HNMCR como los PCR reportados por el laboratorio central de microbiología y virología en Tegucigalpa.

Los datos obtenidos fueron tabulados en el programa SPSS 2010, el análisis de datos las variables ordinales se analizaron con medidas de frecuencia y porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión (Desviación estandar). Se cruzaron entre semana epidemiológica – diagnóstico, estado inmunización –

casos confirmados, cuadro clínico – casos confirmados, hemograma – casos confirmados, sexo – edad – semana epidemiológica – inmunización - mortalidad.

RESULTADOS

Se presenta en la Tabla No. 1 el consolidado de las características demográficas de la población que entró en el estudio de acuerdo al resultado de PCR para Tosferina positivo o negativo, es decir, Tosferina versus Síndrome coqueluchoide respectivamente. La relación hombre:mujer de la población PCR(+) es 2.4:1 contra 1:1 en la población PCR(-).

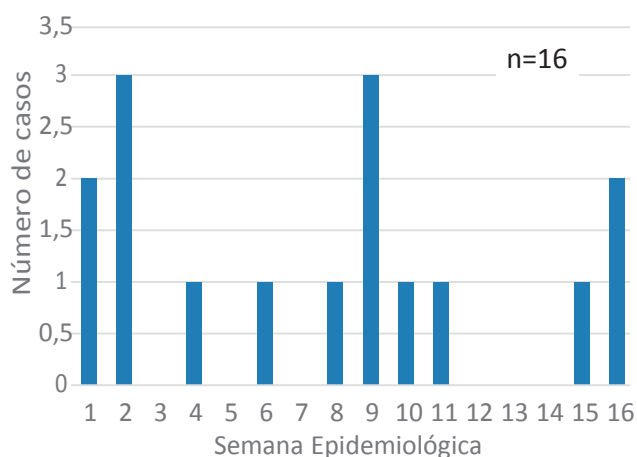
Tabla No. 1: Características demográficas de pacientes con Tosferina y Síndrome Coqueluchoide, HNMCR, enero-mayo, 2017.

	PCR +		PCR -		Total	
	n	%	n	%	n	%
Sexo						
Masculino	12	52%	3	13%	15	65%
Femenino	5	22%	3	13%	8	35%
Edad (meses)						
Promedio (DE)	2.25 (±1.7)		8.5 (±13.2)		3.8 (±7)	
<2	7	30%	3	13%	10	43%
2-3	8	35%	1	4%	9	39%
4-5	0	0%	0	0%	0	0%
6-17	2	9%	1	4%	2	9%
≥18	0	0%	1	4%	1	4%
Procedencia						
San Pedro Sula	7	30%	3	13%	10	43%
Subirana	1	4%	0	0%	1	4%
Santa Rita	1	4%	0	0%	1	4%
Choloma	1	4%	1	4%	2	9%
Villanueva	2	9%	0	0%	2	9%
Santa Cruz	0	0%	1	4%	1	4%
Progreso	1	4%	0	0%	1	4%
Ceiba	1	4%	0	0%	1	4%
Esparta	1	4%	0	0%	1	4%
Siguatopeque	1	4%	0	0%	1	4%
Gran Dique	0	0%	1	4%	1	4%
Lima	1	4%	0	0%	1	4%

Fuente: Instrumento Tosferina, HNMCR, 2017

El lugar de procedencia de los pacientes correspondió el 43% (n=11) San Pedro Sula, seguido de Choloma 8.6% (n=2), Villanueva 8.6% (n=2), Progreso 5% (n=1), Siguatepeque 5% (n=1), Subirana 5% (n=1), Sta. Rita Yoro 5% (n=1), Sta. Cruz de Yojoa 5% (n=1), Erandique Lempira 5% (n=1), Ceibita 5% (n=1) y Esparta Atlántida 5% (n=1).

Según el número de casos reportados 23 pacientes en el período de enero a mayo 2017, el 69.5% (n=16) fueron confirmados por Tos Ferina según semana Epidemiológica. (Ver Gráfico No. 1).



Datos brindados por depto. de epidemiología del HNMCR. El 31% de los casos corresponden a las semanas epidemiológicas 1 y 2 del mes de enero y el 25% entre las semanas epidemiológicas 9, 10 y 11 correspondiente al mes de marzo.

El 57% (n =13/23) corresponde a niños mayores de 2 meses de edad donde el 69% (n=9/13) tenían esquema de vacunación incompleto según PAI; solo el 31% (n=4/13) 1ra dosis, 50% (n=2/4) 2da dosis, 25% (n=1/4) 3ra dosis de pentavalente. El 43% (10/23) eran menores de 2 meses de edad quienes aún no están incluidos en el programa de inmunización.

El 69.5% (16/23) fueron positivos para Bordetella pertussis, el 56% (n= 9/16) corresponde a mayores de 2 meses de edad y el 43% (n=7/16) a menores de 2 meses de edad. (Ver tabla No. 2).

Tabla No. 2: Antecedente de inmunización dTp y casos confirmados de Tos ferina.

Vacunados/edad	n= 23		Total
	PCR +	PCR-	
Menor de 2 m	7	3	10
1ra dosis/2m	3	1	4
2da dosis/4m	1	1	2
3ra dosis/6m	0	1	1
dosis Dpt	0	0	0
Ninguna dosis ≥ 2m*	6	3	9

Pacientes ≥ 2 meses de edad y que no habían iniciado esquema vacunación.

Fuente: Instrumento Tosferina, HNMCR, 2017

No se pudo identificar el nexo epidemiológico, solo 2 de los 23 pacientes presentaba antecedente de convivir con familiar con infección de vías respiratorias no confirmado por laboratorio para bordetella pertussis, en 21 de los casos no fue consignado esta información. El cuadro clínico desde el inicio de los síntomas hasta su ingreso al HNMCR tenían en promedio 12 días de evolución de la enfermedad con una desviación estándar de 13.5, los síntomas reportados de los 16 pacientes con tosferina de acuerdo al orden de frecuencia: (Ver tabla No. 3) fiebre 93% (n=15/16), tos paroxística 93% (n=15/16), apnea/cianosis 39% (n=9/16), expulsión de flema 31% (n=5/23), tos más de 2 semanas 25% (n=4/16), convulsiones 12.5% (n=2/16).

Tabla No.3: Cuadro clínico al ingreso hospitalario con sospecha de Tos Ferina.

Vacunados/edad	n= 23		Total
	PCR +	PCR-	
Fiebre	15	8	23
Tos más de 2 semanas	4	2	6
Tos Paroxística	15	5	20
Apnea / Cianosis	9	3	12
Expulsión de flema	5	3	8
Hemorragia			
Subconjuntival	0	0	0
Convulsiones	2	0	2

Fuente: Instrumento Tosferina, HNMCR, 2017

De las 23 muestras tomadas en el laboratorio del HNMCR para diagnóstico el 69.5% (16/23) fueron positivos para Bordetella Pertussi encontrando hallazgos en el hemograma de leucocitosis con una media de 30,878 con una desviación estándar de 30,282 y rango máximo de 144,000; linfocitosis con una media de 19,037 con una desviación estándar de 17,802. Se confirmaron 16/23 muestras por PCR (reacción en cadena de polimerasa) y de los cultivos nasofaríngeos tomados únicamente en el mes de enero a 6 pacientes los resultados fueron negativos para Bordetella Pertussi.

La evolución clínica de los casos confirmados por tos ferina; las complicaciones por orden de frecuencia fueron: neumonía 75% (n=12/16), hipertensión pulmonar 25% (n=4/16), Choque séptico 18.7% (n=3/16), choque cardiogenico 18.7% (n=3/16), Síndrome distres respiratorio agudo/SDRA 12.5% (n=2/16), Neumotórax 12.5% (n=2/16), no hubo casos con encefalitis. Los pacientes con tos ferina el 37.5 % (n=6/16) fallecieron (Ver tabla No. 4) y el 62.5% (n=10) presentaron evolución satisfactoria a su egreso, teniendo un promedio de 8.5 días de estancia hospitalaria con una desviación estándar de 5.1 y un promedio de evolución de la enfermedad de 33 días según los datos obtenidos al momento de llamar vía telefónica al familiar de los pacientes egresados.

Tabla No. 4: Caracterización de los pacientes fallecidos por Tos Ferina.

<u>n=6</u>						
Sexo	edad	semana epidemiológica	antecedente vacunación	Leucocitos	PCR+	Cultivo
H	30 días	16	0 dosis	36,400	positivo	no realizado
H	33 días	2	0 dosis	37,000	positivo	no realizado
H	39 días	1	0 dosis	60,200	positivo	negativo
H	2 meses	1	1ra dosis	43,500	positivo	negativo
F	2 meses	2	o dosis	144,000	positivo	negativo
H	2 meses	4	0 dosis	16,500	positivo	no realizado

Fuente: Instrumento Tosferina, HNMCR, 2017

Según la clasificación de caso dada por la secretaria de salud para vigilancia epidemiológica de Tos Ferina se confirmaron clínica y laboratorialmente 16 pacientes y se descartaron 7 casos de infección por tos ferina.

DISCUSIÓN

La tos ferina continúa siendo un problema de salud pública a pesar de la importante disminución de su incidencia. Con la vacunación sistemática se ha visto una reemergencia en países que han mantenido altas tasas de coberturas vacunales, considerándose actualmente un

problema multifactorial.⁽⁶⁾ En Honduras en la región noroccidental se ha documentado un incremento de los casos diagnosticados y confirmados por tosferina en el período de 4 meses en el 2017 comparado con los casos reportados para el 2016 los cuales fueron 9 casos confirmados por cultivos, valga la aclaración que para el año 2016 hubo un período de tiempo en el cual no se estaban realizando cultivos en el HNMCR o ya habían iniciado tratamiento al momento de toma de la muestra así como la disyuntiva que existía al realizar cultivos y PCR donde la mayoría de los cultivos

estaban negativos con PCR positivos por lo cual para este año solo se realizan a partir del mes de febrero PCR para Bordetella pertussi. La infección afecta a cualquier grupo de edad, aunque los casos más graves y potencialmente mortales suelen ocurrir en neonatos y lactantes en los primeros meses de vida, encontrando en nuestro estudio que la mayor incidencia fue en lactantes menores, en el periodo de 28 días a 2 meses de edad con una media de 35 días.⁽⁷⁾

Se ha visto que uno de los factores que contribuye a la reemergencia de la enfermedad son los fallos de las estrategias de prevención y de las vacunas, así como la falta de aplicación de la estrategia capullo la cual consiste en la vacunación de la embarazada a las 27 – 36 semanas de gestación y personas que estén en contacto con el menor confirmando en el 90% de los casos inmunidad al recién nacido.⁽⁸⁻¹¹⁾ Reportamos en nuestro estudio que el 69% de los pacientes confirmados por tos ferina tenía esquema de vacunación incompleto para la edad y solo el 31% habían recibido la primera dosis de dPt que según la literatura aun no confiere inmunidad contra la enfermedad.^(12,13)

En lactantes y niños no vacunados que presentan un cuadro de tos típica es sencillo realizar el diagnóstico, sin embargo es más complicado en aquellos casos donde la tos no es el síntoma principal por ejemplo en recién nacidos, es por ello que el clínico debe conocer la epidemiología para el diagnóstico.^(13,14) En nuestro estudio el cuadro clínico se caracterizó por tos paroxística (93%), fiebre (93%) seguido de apnea/cianosis (39%), con un promedio de 12 días de evolución de la enfermedad al diagnóstico, presentando leucocitosis con una media de 30.878 y linfocitosis con una media de 19.037, laboratorialmente se correlaciona con la literatura ya que la hiperleucocitosis y linfocitosis está relacionada con la severidad del cuadro y

mal pronóstico de la enfermedad asociado a hipertensión pulmonar, inmunodepresión y síndrome de disfunción multiorgánica.^(14,15) Como estudio complementario se ha demostrado que la PCR tiene mayor sensibilidad y especificidad de 2 a 3 veces más que el cultivo aún en aquellos pacientes que ya iniciaron tratamiento, concordando con los datos obtenidos ya que el 73% tenían PCR positivo para bordetella pertussi.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Tos ferina puede tener una evolución típica o pertussi maligna siendo importante detectarla dentro de las primeras 48 hrs de ingreso hospitalario, para así proveer al paciente un soporte vital avanzado en una unidad de cuidados intensivos y la selección de terapias de intervención; tomando en cuenta las características demográficas como ser la edad menor de 6 meses, esquema de inmunización incompleto, taquicardia, leucocitosis y neumonía características que fueron comunes en nuestro grupo de estudio, presentando el 87% de los casos neumonía como complicación inicial.^(19,20)

En conclusión a pesar de los cambios epidemiológicos que ha habido durante el transcurso del tiempo con la introducción de la vacuna contra Bordetella Pertussis, sigue siendo una enfermedad prevalente, potencialmente fatal, especialmente en lactantes menores y neonatos.

Es importante tener un alto grado de sospecha de la enfermedad sobretodo en lactantes menores y esto solo se puede realizar dando a conocer el comportamiento clínico de la enfermedad en nuestro entorno, socializándolo en la publicación de casos asimismo hacer énfasis en la importancia de la primovacunación aplicando las vacunas dTp (5 dosis) y proteger al recién nacido y lactante aún no vacunado con la estrategia capullo la cual se implementó

desde el año 2012 en Reino Unido obteniendo 90% de eficacia, esta consiste en inmunizar con la vacuna dT_p acelular durante el embarazo, desde las 27 semanas de gestación; asimismo a los contactos cercanos mayores de 12 años, teniendo como resultado inmunidad dos semanas después de la aplicación de vacuna en la madre, proporcionando el traspaso de anticuerpos placentarios al feto y durante la lactan-

cia materna, protegiendo contra la infección por *Bordetella pertussis* hasta los 3 meses de vida extrauterina; no obstante se recomienda revacunar a la madre en cada nuevo embarazo.

Se considera que la estrategia capullo debe ser incluida en el programa ampliado de inmunizaciones de nuestro país, recordando que la tos ferina es una enfermedad inmunoprevenible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quirós González, Gabriela, Solano Tenorio, Natalia La Tosferina: Un acercamiento a sus últimas investigaciones. Asociación Medicina legal Costa Rica, Vol. 33 (1), marzo 2016.
2. Johnson T. whooping cough epidemic declared in Vermont, Burlington free press, 13 dic 2012.
3. F.A. Moraga-Llop, M. Campins-Martí, Reemergencia de la enfermedad y nuevas estrategias de vacunación, *enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33(3):190–196.
4. Efraín Andrés Montilla-Escudero, Fabiola Rojas-Baquero, Concordancia entre las técnicas de IFD, PCR y ELISA para determinar la frecuencia de *Bordetella parapertussis* y *Bordetella pertussis* en un brote de tos ferina en el departamento de Antioquia Colombia en 2013 *Infectio*. 2016; 20 (3): 138–150.
5. Marcela Potin, Alberto Fica, Liliana Véliz, Gabriela Moreno, Estrategias para proteger al recién nacido y lactante menor de 6 meses de la coqueluche. Posición del Comité Consultivo de Inmunizaciones de la Sociedad Chilena de Infectología (CCI) *Rev Chilena Infectol* 2016; 33 (5): 543-546.
6. Moraga-Llop FA, Campins-Martí M. Nuevas perspectivas de la tos ferina en el siglo XXI. ¿Estamos fracasando en su control? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29:561–3.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis epidemic. Washington, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012; 61:517–22.
8. The Millennium Development Goals Report. New York: United Nations, un.org, July 1, 2015.
9. Saad B. Omer, Maternal Immunization, *New engl j med* 376;13, March 30, 2017.
10. Vaccination against pertussis (whooping cough) for pregnant women. Public Health England, London, February 2016. <http://www.gov.uk/phe>.
11. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and

- acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62: 131-5.
12. Molina Berenice, Programa ampliado de inmunizaciones de Honduras, julio 2011-2013: 17 - 41.
 13. Wendelboe A M, Van Rie A, Salmaso S, et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediat Infect Dis J* 2005; 24: S58-S61.
 14. Arbolave Van Esso, Actualización en tos ferina, *Pediatr Integral* 2014; XVIII (2): 101-107.
 15. Donoso Alejandro, Coqueluche grave. *Rev chilena Infectologia*, 2012; 29 (3): 209 – 306.
 16. Montilla-Escudero Efraín Andrés, Concordancia entre las técnicas de IFD, PCR y ELISA para determinar la frecuencia de *Bordetella parapertussis* y *Bordetella pertussis* en un brote de tos ferina en el departamento de Antioquia (Colombia) en 2013, *Infectio*. 2016; 20 (3):138 - 150.
 17. World Health Organization. Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella* para pertussis; 2014.
 18. Montilla Escudero EA, Rojas Baquero F. Guía para la vigilancia por laboratorio de tos ferina; *Rev. Colomb*, 2014: 20 - 25.
 19. Sadiasa Alexander, *Bordetella pertussis* infection in children with severe pneumonia, Philippines, 2012–2015. 35 (2017) 993–996.
 20. Benjamin M. Althouse, Asymptomatic transmission and the resurgence of *Bordetella pertussis*, *biomed central medicine* June 2015; 13:146.