

Impacto clínico-epidemiológico de la tos convulsa y análisis de costos en niños internados

Gabriela Manonelles,* Cristina Céccoli,** Noemí Rivas,## Aurelia Fallo,* Arturo de Mena,* Nora Sordelli,* Analía Viña,** María de los Ángeles Marques,# Alicia Mistchenko,# Eduardo López##

Resumen

La tos convulsa sigue siendo endémica en los países desarrollados, pese a las altas coberturas de vacunación. Desde 2003, en la Argentina, se comunican brotes epidémicos, con más de 3000 casos en 2008, y una tasa de ataque en niños <1 año de 150 casos/100.000; este grupo tiene la mayor morbimortalidad. Asimismo, se informó que las tasas del grupo de 15-49 años se sextuplicaron.

Se realizó un estudio retrospectivo en 57 pacientes (media de la edad, 4 meses) con coqueluche confirmada por reacción en cadena de la polimerasa, internados en el Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", entre enero de 2007 y marzo de 2008.

Objetivo: Describir la experiencia clínica y el análisis de costos en estos pacientes.

Resultados: La mayor incidencia fue en primavera-verano. El 71% tenía una cobertura de vacunación inadecuada. El 19% requirió internación en la Unidad de Cuidados Intensivos y el 10% falleció. Un recuento leucocitario >40.000/mm³ al ingreso se asoció significativamente con el óbito ($p = 0,008$). El costo directo fue de \$3274 por paciente.

Conclusiones: En esta serie, la enfermedad afectó a lactantes pequeños con muy baja cobertura de vacunación. El impacto en la morbimortalidad y, por ende, en los costos hospitalarios fue muy alto. Serían necesarios estudios poblacionales más amplios para poder diseñar nuevas y más eficaces estrategias de vacunación.

Palabras clave: coqueluche, Bordetella pertussis, infecciones respiratorias, Pediatría

Introducción

Las infecciones respiratorias son la primera causa de consulta ambulatoria en Pediatría. Aunque la mayoría de ellas se deben a virus respiratorios, otros patógenos bacterianos, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma* y *Bordetella pertussis* también provocan cuadros,

Summary

Pertussis remains endemic in developed countries despite high vaccination coverage. In Argentina, since 2003, pertussis epidemics are reported, with more than 3000 cases in 2008; the attack rate in children <1 year old was 150 cases/100.000, this group has the highest rates of complications and mortality. Besides, a 6-fold increase of cases in the 15-49 years old group was reported.

A retrospective study was performed in 57 patients (mean age 4 months) with *B. pertussis* confirmed by polymerase chain reaction, hospitalized at the Hospital "Ricardo Gutiérrez" between January 2007 and March 2008.

Objective: To describe the clinical experience and the cost analysis in these patients.

Results: The highest incidence occurred during spring and summer. Inadequate immunization coverage was observed in 71% of cases. 19% of patients required ICU hospitalization and 10% died. The white blood cell count >40,000/mm³ was strongly associated with death ($p = 0.008$). The direct cost per patient was \$3,274.

Conclusions: In this series, the disease developed specially in small children with very low vaccine coverage. A very high impact on morbidity and mortality, as well as on hospital costs was observed. More population-based studies would be needed to design new and better prevention strategies to control this disease.

Key words: whooping cough, Bordetella pertussis, respiratory tract infections, Pediatrics.

como otitis media aguda, sinusitis, adenoiditis, neumonitis y neumonía.

B. pertussis es un patógeno que determina una vieja enfermedad respiratoria, la coqueluche o tos convulsa. La gravedad, en general, es inversamente proporcional a la edad. La infección es también grave, cuando se asocia a comorbilidad de órgano, aparato (respiratorio o cardiovascular) o sistema (inmunosupresión).

* Unidad 10
Servicio de Infectología
** Unidad 9
Servicio de Infectología
Servicio de Virología
Departamento de Medicina
Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez"
Gallo 1330 (1425)
Buenos Aires, Argentina

Bordetella pertussis es un patógeno exclusivo del ser humano. Es sumamente contagioso, ya que se transmite a través de partículas aerosolizadas. Esta condición determina que la tasa de contagio familiar oscile entre el 75% y el 90%, y la de contagio escolar, entre el 50% y el 80%.¹ La mitad de las personas infectadas son lactantes y una cuarta parte, adolescentes y adultos jóvenes.

La coqueluche tiene un comportamiento endémico y puede manifestarse como brotes epidémicos, de aparición cada 3-5 años. La prevención de esta enfermedad con vacunas redujo notablemente el número de casos en el mundo,² pero aún así, *B. pertussis* causa el 10% de las muertes por enfermedades inmunoprevenibles en América Latina.³

En los últimos 15 años, aumentó la incidencia de coqueluche en distintos países, a pesar de la vacunación obligatoria;⁴ también se modificó la edad de distribución (se observó un aumento en adolescentes y adultos),⁵ este hallazgo implica que a la carga de enfermedad se le deben agregar otros costos por ausentismo escolar y laboral.

En la Argentina, el número de casos se ha incrementado en más del 500%, en los últimos cinco años; los niños menores de un año son los más afectados. Así, en 2003, se notificaron alrededor de 300 casos en el país y, en 2008, se denunciaron más de 3000 casos, con aumentos notables en algunas provincias.⁶ Este aumento de casos se reflejó en un incremento de la internación en los hospitales pediátricos, como el Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" de la Ciudad de Buenos Aires, en los últimos años.

El objetivo de este trabajo es describir la experiencia clínica y la farmacoeconomía de pacientes que requirieron internación por coqueluche en nuestro Hospital, teniendo en cuenta que es una enfermedad prevenible con vacunas.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional de los pacientes que requirieron internación en las Unidades de Infectología, Clínica y de Cuidados Intensivos del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" de la Ciudad de Buenos Aires, entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de marzo de 2008. Esta institución es un hospital terciario, centro de referencia para el área metropolitana de Buenos Aires.

Se analizaron variables clínicas, epidemiológicas y la carga económica de la enfermedad.

Los datos se extrajeron de las historias clínicas en las Unidades de internación y de la confirmación diagnóstica de los registros del Laboratorio de Virología.

Criterios de inclusión

Se incluyeron sólo pacientes con diagnóstico confirmado, según criterios del Center for Disease Control and Prevention:

- Paciente con tos de cualquier duración y que es confirmado por cultivo
 - o
- Caso clínico confirmado por reacción en cadena de la polimerasa (RCP)
 - o
- Caso clínico que fue contacto de un caso confirmado por laboratorio

En este estudio, se incluyó a pacientes internados con diagnóstico confirmado por RCP positiva para *B. pertussis*.

Exámenes de laboratorio y estudios por imágenes

Para el diagnóstico definitivo de coqueluche, se utilizó el método de amplificación de ADN de *B. pertussis*, RCP en muestras de secreciones nasofaríngeas. Se amplificó la secuencia de inserción 481 (IS481) como método de pesquisa. Dicha secuencia se encuentra en el orden de 80 a 100 copias por genoma de *B. pertussis*. También se detecta en el genoma de *Bordetella holmesii*,⁷ aunque en un número de copias bajo y variable.⁸ No se halla dicha secuencia en *B. parapertussis* y *B. bronchiseptica*.⁷ La sensibilidad de la técnica de detección de la secuencia de inserción IS481 es de 36 copias, clonada en el plásmido pGEM®-T Easy Vector por microlitro de reacción. Como método de confirmación, se recurrió a la detección del gen promotor de la toxina *pertussis* mediante RCP, según protocolo de Dragsted.⁹ La toxina *pertussis* es específica de *B. pertussis*, no tiene reacción cruzada con otros microorganismos.

A todos los pacientes se les efectuó hemograma y radiografía de tórax al ingreso y, luego, según evolución. Se realizaron otros exámenes complementarios según la indicación médica y la evolución clínica.

Análisis estadístico y de farmacoeconomía

Las variables obtenidas se volcaron en una base de datos elaborada para tal fin y se analizaron con el programa Epi6. Se utilizaron pruebas estadísticas de χ^2 y test de Fisher para evaluar la asociación de variables cualitativas. Para las variables cuantitativas, se usaron los métodos de Wilcoxon o Mann-Whitney para datos no paramétricos y el test de Student para datos paramétricos. La significancia estadística se fijó en $p < 0,05$.

Análisis de costos: Se tomaron en cuenta los costos directos de la internación y del tratamiento de todos los convivientes, a quienes se les indicó tratamiento con claritromicina oral, jarabe o comprimidos, según la edad. Se analizaron los costos según Unidad de internación [Clínica, Infectología y Cuidados Intensivos (UCI)]. Se efectuó un análisis de costos directos, considerando días de internación, tipo de Unidad de internación, exámenes complementarios y tratamientos indicados, según nomenclador de prestaciones de salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Ministerio de Salud, Resolución 498/08, 1 de abril 2008.

Resultados

Durante el período estudiado, la cantidad de niños internados fue 9872 pacientes/año, la hospitalización por coqueluche representó 5/1000 internaciones/año.

En el estudio, se incluyó a 60 niños internados con diagnóstico confirmado por RCP, pero el análisis se efectuó sobre 57 pacientes cuyas historias clínicas se pudieron conseguir.

La media de la edad fue de 4 meses (125.7 días, rango: 31-690 días) y la mediana, de 2.5 meses (80 días). El grupo de 0 a 2 meses tenía 13 pacientes (22,8%); el de 2 a 4 meses, 23 pacientes (40,3%); el de 4 a 6 meses, 10 pacientes (18,9%); el de 6 a 12 meses, 8 pacientes (14%); y 3 pacientes eran >12 meses (5,3%). El 44% de los niños eran varones.

El 75% (43 niños) procedía del conurbano bonaerense; el 21% (12 niños), de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y el 4%, del interior del país. El número de convivientes era, en promedio, 5 por domicilio. Sólo 6 de 57 niños (10,5%) habían tenido contacto con un caso confirmado de coqueluche.

Se destaca que el promedio de edad materna fue de 24 años, con una mediana de 22 años (rango: 16-41). En 37 de 57 historias clínicas,

se obtuvo el antecedente de tos materna; el 8% de las madres refirió tos de más de 15 días de duración.

Estacionalidad: Los casos se distribuyeron con más frecuencia en verano de 2007, y durante la primavera y el verano de 2008 (Figura 1).

Vacunación: La cobertura de vacunación fue inadecuada en el 71% de los pacientes de 2 a 12 meses de edad. Todos los niños <2 meses tenían una vacunación adecuada, ya que coincide con la vacunación neonatal obligatoria antihepatitis B (al egreso de Neonatología y la BCG se aplica, en general, antes del mes de vida). En la Figura 2, se detalla la cobertura de vacunación de los pacientes.

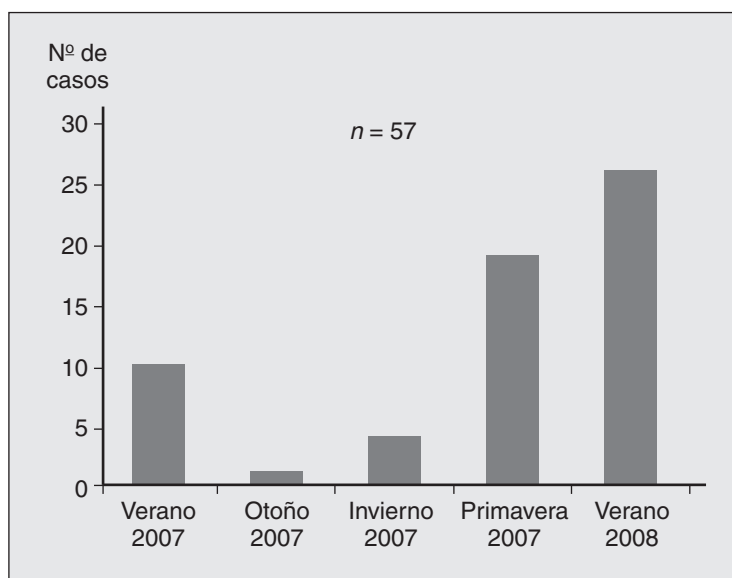


Figura 1. Distribución de casos según la estación del año.

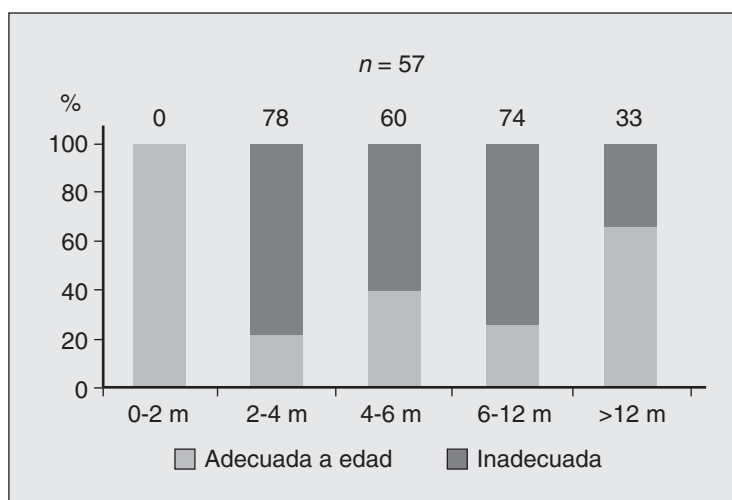


Figura 2. Adecuación de vacunación según la edad.

Antecedentes patológicos: Catorce niños (24,6%) tenían antecedentes patológicos: 9 habían padecido bronquiolitis, 2 eran enfermos renales, 2 enfermos cardíacos y uno estaba en evaluación por trastornos convulsivos.

Presentación clínica: El tiempo de evolución antes del ingreso fue, en promedio, 10.6 días (rango 1-45). En la Figura 3, se detallan las formas clínicas de presentación.

La manifestación clínica con apneas fue más frecuente en los pacientes <2 meses (10 de 13 niños, 77%) (Figura 4).

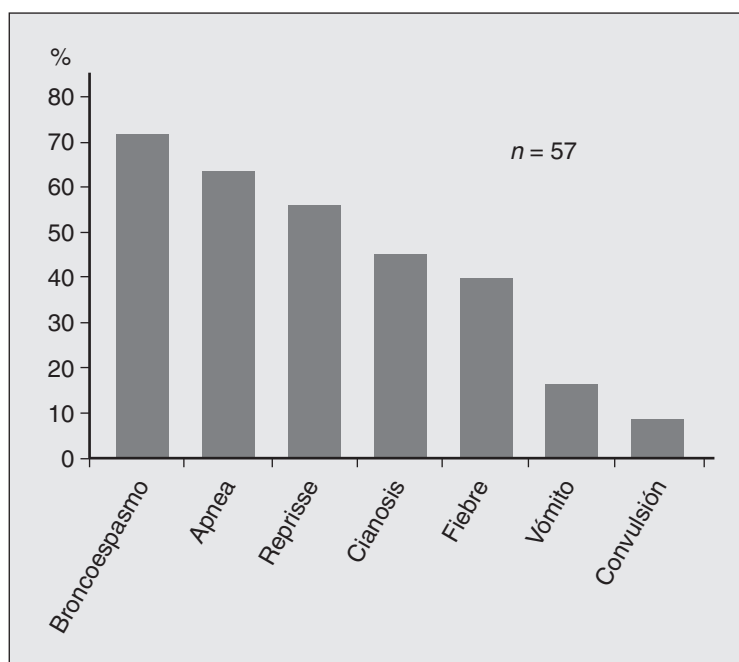


Figura 3. Manifestaciones clínicas.

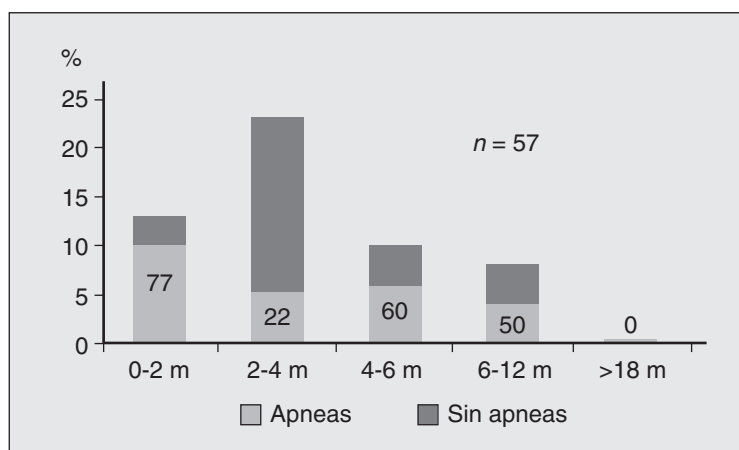


Figura 4. Presentación de apneas según la edad.

Días de internación: La media del tiempo de internación fue de 12 días (rango 1-60 días).

Oxigenoterapia: Treinta y tres niños (58%) requirieron oxigenoterapia, con una duración media de 5.7 días (rango 1-50 días).

Hallazgos radiológicos: El 81% (46 niños) tenía una radiografía de tórax patológica, con neumonía, atelectasias o infiltrados perihiliares. En 17 pacientes (30%), las imágenes coincidían con la "clásica" descripción de neumopatía por coqueluche con infiltrados perihiliares e imagen de corazón espiculado.

Recuento leucocitario: La media \pm desviación estándar fue de 30.452 ± 19.379 y la media del predominio linfocitario fue del 67%.

Sobre 57 pacientes, 11 (19,3%) requirieron internación en la UCI una media de 15 días (rango 1-42 días); todos necesitaron asistencia ventilatoria mecánica por una media de 5,5 días (rango 1-30 días). Un paciente sufrió neumotórax durante la asistencia ventilatoria mecánica.

Ocho niños sufrieron una infección intrahospitalaria; los microorganismos aislados fueron *S. maltophilia*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. pyogenes*, *Enterococcus faecium* y *C. albicans*.

Cinco pacientes (10%) fallecieron, todos en la UCI. Si bien no se realizaron necropsias, se infirió que tres murieron por la coqueluche propiamente dicha (dos por insuficiencia respiratoria y uno por hemorragia intraventricular) y dos por infección hospitalaria.

El recuento leucocitario al ingreso fue mayor en los niños fallecidos: 63.880 ± 24.667 frente a 27.175 ± 15.548 de los que sobrevivieron ($p = 0,002$) (Tabla). Un recuento leucocitario $40.000/\text{mm}^3$ al ingresar se asoció firmemente con el óbito (4 de 5 niños fallecidos y 10 de 51 niños vivos) (*odds ratio* 18, $p = 0,008$).

Tratamiento: Todos los pacientes y sus contactos recibieron claritromicina 15 mg/kg/día por 7 días.

Costos: Los pacientes internados por coqueluche representaron un costo global para el Hospital de \$178.342. El costo directo por paciente fue de \$3274 e influyó el tipo de Unidad de internación. En la Unidad de Infectología, significó \$1096/paciente, la Unidad de Clínica, \$1235 y la UCI, \$8590 (Figura 5).

Discusión

La enfermedad por *B. pertussis*, prevenible con la vacuna, ha aumentado en forma sostenida desde 2003, lo que se reflejó en la internación, en nuestro Hospital.

En esta serie, al igual que en otras series publicadas, esta enfermedad fue más prevalente en lactantes pequeños <2 meses que por su edad no recibieron vacuna cuádruple y en <6 meses con esquema de vacunación incompleto.^{1,2}

Llama la atención que más del 70% de los niños de 2 a 12 meses tenía vacunación incompleta, pues a esta edad, deben asistir a controles pediátricos mensuales. Esta situación resulta inadmisibles cuando se trata de prevenir una entidad potencialmente mortal.

En la serie estudiada, la frecuencia de broncoespasmo como forma clínica de presentación fue alta; este cuadro no está descrito con énfasis en la bibliografía y, sin embargo en este grupo, generó error y demora en el diagnóstico de coqueluche.

Las apneas fueron más frecuentes en los lactantes <2 meses de edad (77%), lo que coincide con lo comunicado en la bibliografía.^{1,2}

En todos los pacientes, se confirmó el diagnóstico por RCP, un método altamente sensible en Pediatría (97%), con una especificidad del 93% cuando se la compara con el cultivo.⁹ Por otra parte, la RCP es cuatro veces más sensible que el cultivo convencional, especialmente entre la tercera y cuarta semana de evolución, aun si el paciente recibe antibióticos.⁵ Su importancia es fundamental, sobre todo, en el diagnóstico de coqueluche en niños pequeños.

La RCP tiene una sensibilidad del 61% y una especificidad del 88% en Pediatría, al compararla con la serología (ELISA).^{10,11} La serología es útil para diagnosticar infección en niños mayores, adolescentes y adultos con tos de más de 2 semanas de duración.¹⁰

Tanto la Organización Mundial de la Salud como el CDC incluyen la técnica de RCP como criterio de diagnóstico confirmatorio de *B. pertussis* cuando es positiva.⁴ Todos los pacientes incluidos tuvieron una RCP positiva para *B. pertussis*.

En cuanto a las complicaciones, si bien son conocidas y están referidas en distintas series, en nuestro grupo, tuvieron un gran impacto, ya que el 20% de los pacientes requirió Cuidados Intensivos y asistencia ventilatoria mecánica.

Tabla. Asociación entre leucocitosis y muerte

Vivos	Fallecidos
<i>n</i> = 51	<i>n</i> = 5
Media 27.175 (± 5548)	Media 63.880 (± 24.667)
Rango 8100-80.000	Rango 38.900-96500
Mediana 22.900	Mediana 61.900

Test de Mann-Whitney *p* = 0,002

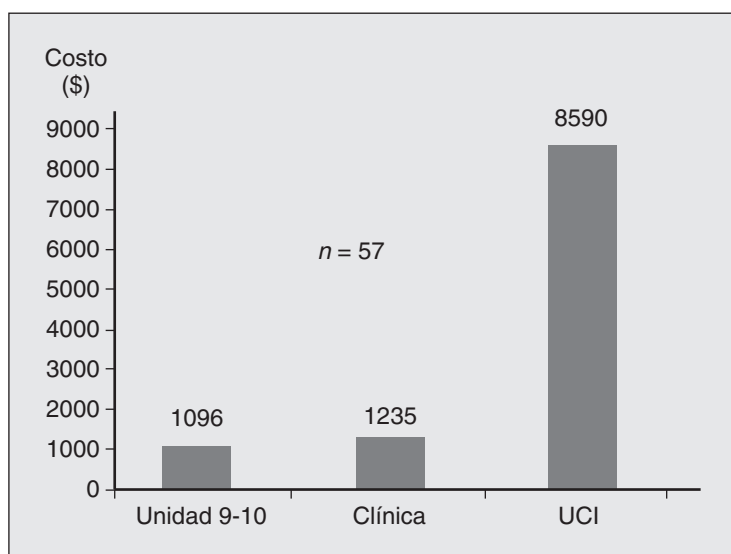


Figura 5. Costo de internación por paciente, según la Unidad de internación.

A su vez, estos niños tuvieron el riesgo agregado de contraer infecciones intrahospitalarias y de alta mortalidad (10% de muertes).

Además, esto produjo un alto impacto en los costos, pues el costo de la internación de los niños que requirieron Cuidados Intensivos fue tres veces superior al de los internados en Clínica.

Es probable que haya un subregistro de los costos, ya que la internación siempre es conjunta en Pediatría, a lo que debe sumarse el costo del ausentismo laboral de los padres, el costo de la organización en el cuidado de otros hermanos, etc. Otra consideración desde el punto de vista de salud pública es que el costo total derivado de la internación por coqueluche en nuestro Hospital sería equivalente a aproximadamente 85.000 dosis de vacuna cuádruple.

La mortalidad por coqueluche fue del 10% en esta serie. En general, la literatura refiere 0,5-1%;¹

esta diferencia probablemente se deba a la gravedad de los pacientes, tan comprometidos que requirieron internación, inclusive en UCI.

B. pertussis fisiopatológicamente tiene la capacidad de generar sustancias activas que intervienen en la producción de la enfermedad. La hemaglutinina filamentosa (Hf), las fimbrias de tipo 2 y 3 (f1 y f2) y la pertactina (pe.) son fundamentales para el anclaje de la bacteria en el epitelio respiratorio. La citotoxina traqueal, la adenilatociclase y el factor dermonecrótico provocan lesión local y facilitan la absorción de la toxina *pertussis*. Esta toxina provoca sensibilidad a la histamina, secreción de insulina y aumenta la mitogénesis de los linfocitos. Estas sustancias, finalmente, favorecen la vasculitis y la hipertensión pulmonar.¹²

Cabe destacar que los pacientes fallecidos tenían un recuento linfocitario más alto al ingresar. Si bien el mecanismo aún no está totalmente definido, se postula que la toxina *pertussis* además de estimular la hiperleucocitosis, promueve la vasoconstricción, inhibe la vasodilatación y causa daño en el epitelio pulmonar. Todas estas circunstancias favorecerían la formación de trombos leucocitoclásticos en la vasculatura pulmonar, con la consiguiente hipertensión pulmonar. La hipertensión pulmonar provocará falla del miocardio y, por ello, la taquicardia debe alertar sobre la posibilidad de hipertensión pulmonar.¹² En estos casos, se recomienda controlar la función miocárdica con electrocardiograma, ecocardiograma y determinación de la fracción de acortamiento.

Todos los pacientes fueron tratados con claritromicina. Si bien la Food and Drug Administration no aprobó la azitromicina ni la claritromicina para niños <6 meses, la Academia Americana de Pediatría recomienda el uso de azitromicina en menores de un mes de vida y, luego, claritromicina en lactantes mayores, y desaconseja la eritromicina por la asociación con hipertrofia de píloro (Red Book 2006).¹

Llama la atención el aumento de casos de coqueluche observado en la Argentina, durante los últimos años. De este estudio, se podría inferir que tal vez se deba a una inadecuada cobertura de vacunación, pero también es posible que, en nuestro medio, esté influyendo la reemergencia de enfermedad en adolescentes, adultos y madres jóvenes que actúen como reservorios y fuente de contagio para los lactantes pequeños.

Los datos del análisis sugieren que la prevalencia podría vincularse, en parte, a la juven-

tud de las madres (media de 24 años), en quienes no fue posible recabar fehacientemente el antecedente de coqueluche. De hecho, en 37 de 57 historias clínicas, se halló el antecedente de tos materna, y el 8% de las madres refirió tos de más de 15 días de duración. Esto podría explicarse si se tiene en cuenta que los adolescentes y adultos presentan habitualmente la enfermedad en forma pausintomática o con síntomas más leves y, muchas veces, se curan sin diagnóstico, y funcionan como reservorios.¹³

La disminución gradual de los anticuerpos explicaría la amplia variación de los síntomas en adolescentes y adultos.¹⁴ Moore y Mathias hallaron un pico de susceptibilidad a *pertussis* durante la adolescencia temprana. Asimismo, detectaron que el tiempo transcurrido desde la última vacuna fue un factor predictivo significativo para desarrollar *pertussis*.¹⁵

Con el conocimiento de la duración limitada de los anticuerpos posenfermedad y posvacunación, se abre la posibilidad de que las madres pudieran actuar como fuente de contagio. En un estudio realizado en Chicago, en 1993, se encontró que el factor de riesgo más importante para que un lactante desarrollara tos convulsa era tener una madre adolescente con enfermedad respiratoria y tos en forma aguda.¹⁶ La población de mayor edad constituye, entonces, una importante fuente de contagio para neonatos y lactantes pequeños, grupo considerado de máxima vulnerabilidad y morbimortalidad.⁵

La seroprotección es de 4-12 años por medio de vacunas y de 7 a 20 años luego de la infección natural.⁵ Si bien se conoce el nivel de anticuerpos considerados protectores, aún no hay consenso sobre la protección real en trabajos prospectivos.¹¹ Por esta razón, la bibliografía actual sugiere el refuerzo, con diferente grado de exigencia. El CDC recomienda la vacunación de rutina con vacuna acelular para adultos en reemplazo de alguna de las dosis doble adultos y es obligatoria para adolescentes de entre 11 y 18 años.¹⁷ Canadá, Austria, Francia y Alemania implementaron la vacunación universal para adolescentes. El National Institute of Health de los Estados Unidos recomienda una dosis de vacuna para la población adulta <65 años.^{5,17}

Conclusiones

La enfermedad afectó a lactantes pequeños, hijos de madres jóvenes. La vacunación fue inadecuada en este grupo analizado.

La proporción de pacientes que se presentaron con broncoespasmo fue alta.

La mortalidad fue 10 veces mayor que en coqueluche en general, tratándose de una población que requirió internación. La mortalidad se asoció con la variable leucocitosis $>40.000/\text{mm}^3$.

La enfermedad, al requerir internación, tiene un altísimo costo.

Bibliografía

1. Tos ferina. En: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA. *Red Book. Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, 27ª ed., Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007:698-720.
2. Long S. Tos Ferina (*Bordetella pertussis* y *B parapertussis*). En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson. Tratado de Pediatría*, 17ª ed. Madrid, España: Elsevier; 2004:908-912.
3. PAHO Newsletter. June 2006: 6-8.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis. 2005 CDC Guidelines. *MMWR* 2005;54(RR-14):1-16.
5. Bamberger E, Srugo I. What is new in pertussis? *Eur J Pediatr* 2008;167:133-139.
6. Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Epidemiológico Periódico, Argentina, diciembre de 2007/diciembre 2008.
7. Lievano FA, Reynolds MA, Waring AL, et al. Issues associated with and recommendations for using PCR to detect outbreaks of pertussis. *J Clin Microbiol* 2002; 40:2801-2805.
8. Fry N, Tzivra O, Li T, et al. Laboratory diagnosis of pertussis infections: the role of PCR and serology. *J Med Microbiol* 2004;53:519-525.
9. Dragsted DM, Dohn B, Madsen J, Jensen JS. Comparison of culture and RCP for detection of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* under routine laboratory conditions. *J Med Microbiol* 2004;53:749-754.
10. Sanz Moreno J, de Ory Manchón F. Diagnóstico de laboratorio de tos ferina. Papel de la serología. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2002;20(5):212-218.
11. Heininger U, Schmidt G, et al. 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;105:31.
12. Donoso F, Ramirez A, León B, et al. Coqueluche: una causa de hipertensión pulmonar fatal. *Rev Chil Infectol* 2002;19(4):226-230.
13. Coudeville L, van Rie A, Andre P. Adult pertussis vaccination strategies and their impact on pertussis in the United States: evaluation of routine and targeted (cocoon) strategies. *Epidemiol Infect* 2008;136(5):604-620.
14. Wirsing von König C, Halperin S, Riffelmann, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:744-750.
15. Moore DM, Mathias RG. Patterns of susceptibility in an outbreak of *Bordetella pertussis*: evidence from a community-based study. *Can J Infect Dis* 2002;13:305-310.
16. Izurieta I, Kenyon TA, Strebel PM, Baughman AL, Shulman ST, Wharton M. Risk factors for pertussis in young infants during an outbreak in Chicago in 1993. *Clin Infect Dis* 1996;22:503-507.
17. Centers for Disease Control and Prevention (2006) Recommended adult immunization schedule, United States, October 2006–September 2007.