
Podemos controlar la Infección por *Bordetella pertussis* en Argentina? Nuevas estrategias

ANGELA GENTILE*; VIVIANA ROMANIN*.

La coqueluche o tos ferina es una infección aguda de las vías respiratorias, más grave en niños pequeños.

El agente causal es la bacteria *Bordetella pertussis* (Bp); patógeno humano obligado, cocobacilo gramnegativo, inmóvil, se presenta solo o en pares y para su cultivo se requieren condiciones especiales. Una enfermedad clínicamente similar a la coqueluche (síndrome coqueluchoide) puede ser causada por: *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, virus sincicial respiratorio y adenovirus.

Bp produce factores biológicamente activos responsables de los signos y síntomas propios de la enfermedad y con clara capacidad inmunogénica, que son la base de las vacunas acelulares: toxina pertussis (TP), hemaglutinina filamentosa, adenilciclase, citotoxina traqueal, aglutinógeno fimbrial, toxina dermonecrótica, pertactina. Como otras bacterias gramnegativas, posee una endotoxina que es probablemente responsable de la fiebre. Después de la exposición a Bp, la patogénesis de la enfermedad depende de cuatro etapas: fijación, evasión de defensas del huésped, daño local y enfermedad sistémica. La aparición de la enfermedad, que implica la unión del germen al epitelio respiratorio, la aparición de lesiones locales y la absorción sistémica de toxinas depende de la alteración de los mecanismos de defensa del huésped (cilias y neutrófilos). La bacteria no atraviesa las capas epiteliales, es la TP la que ingresa al torrente sanguíneo y produce efectos locales y/o sistémicos propios de esta patología. La enfermedad *pertussis* sería una infección mediada por toxina.

La infección se inicia en las vías aéreas superiores con la fijación de microorganismos al epitelio respiratorio ciliado interviniendo la hemoaglutinina filamentosa y la TP. Las aglutininas fimbriales también presentarían un

rol importante en la unión celular. La TP y la adenilciclase inhiben la fagocitosis. La TP inhibe la migración de linfocitos y macrófagos y a su vez favorece la entrada de Bp a la célula del epitelio respiratorio. La toxina dermonecrótica produce fundamentalmente necrosis isquémica, la citotoxina traqueal inhibe la síntesis de ADN, produce ciliostasis y provoca la muerte celular. Ambas contribuyen a la lesión tisular local en las vías respiratorias al destruir las células epiteliales.

Bp es un patógeno de distribución universal y el ser humano es el único reservorio. Es una enfermedad altamente contagiosa que se transmite por secreciones respiratorias, con una tasa de ataque secundaria que puede alcanzar el 100% en convivientes susceptibles. La transmisión del agente es máxima en el período catarral y durante las dos primeras semanas desde el inicio de la tos; el período de transmisibilidad se abrevia a 5 días si se administran macrólidos. El contagio sería por contacto con individuos sintomáticos, la diseminación de la enfermedad través de personas asintomáticas sería de escasa importancia. El período de incubación es generalmente de 7 a 10 días, con un rango de 5 a 21 días.

De todas las enfermedades inmunoprevenibles, la coqueluche es la que demanda mayores esfuerzos para su control.

Globalmente ocurren 20-40 millones de casos de *pertussis* cada año, de los cuales el 90% se da en países en desarrollo; se registran 400.000 muertes anuales, fundamentalmente en niños pequeños. La mayoría de los casos se describen en menores de 6 meses, quienes a su vez presentan mayor frecuencia de hospitalización, complicaciones y muerte por esta enfermedad. El uso de vacuna antipertussis ha descendido significativamente la tasa de incidencia global de la enfermedad y las grandes epidemias han sido superadas; sin embargo, en los últimos años varios países del mundo, aún con altos niveles de vacu-

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez División Promoción y Protección de la Salud - Gallo 1330. CP: 1425. C.A.B.A
Tel/Fax: 4964-9019 / epi_gutiérrez@fibertel.com.ar

nación, han reportado un aumento en la incidencia de pertussis (Argentina, Australia, Canadá, Italia, Japón, Países Bajos, Suiza y Estados Unidos). Adicionalmente la reemergencia es más notoria en adolescentes y en adultos (reconocidos como reservorio y agentes de transmisión para los niños de menor edad), manifestando un cambio en el perfil clínico-epidemiológico de la enfermedad.

En el Calendario Nacional de Vacunación de la República Argentina las primeras 3 dosis se indican como vacuna Pentavalente (difteria, tétanos, pertussis celular, *Haemophilus influenzae b* y hepatitis b) a los 2-4 y 6 meses de vida; a los 18 meses corresponde el primer refuerzo con vacuna Cuádruple (difteria, tétanos, pertussis celular y *Haemophilus influenzae b*); al ingreso escolar se utiliza una quinta dosis o segundo refuerzo en forma de triple bacteriana (difteria, tétanos y pertussis celular) y a los 11 años se incorporó al Calendario Nacional de Vacunación (desde el segundo semestre del año 2009) una dosis de vacuna triple bacteriana con componente pertussis acelular y formulación para adultos y adolescentes con contenido reducido de toxoide diftérico (difteria, tétanos y pertussis acelular).

Situación de la enfermedad y coberturas con vacuna Cuádruple en Argentina:

En Argentina, la Tos Ferina presenta ciclos epidémicos cada tres a cinco años. En el período 1997- 2002 se redujo la notificación de coqueluche en todos los grupos de edades, siendo los menores de 1 año el grupo con mayor número de casos notificados cada año. La situación en el 2003 se modificó, aumentando la notificación de casos en varias Provincias .La mayor tasa de notificación se mantuvo en los menores de 1 año, pero tam-

bién se registraron casos de coqueluche en los niños preescolares y escolares, en los adolescentes y adultos.(Grafico 1)

Según fuentes de la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud la cobertura con 3° dosis de vacuna Cuádruple en el año 2001 fue de 84%, ascendiendo en el año 2002 al 92.5%; en el año 2003 y 2004 la cobertura alcanzó 94.8 y 94% respectivamente, mientras que en los años 2005, 2006, 2007 y 2008 fue de 92%, 91%, 96% y 93% respectivamente. Si bien estas cifras reflejan los niveles promedios nacionales, la distribución no es uniforme en el país y hay importantes zonas donde la cobertura no es óptima. Estas áreas son de alto riesgo, funcionan como "bolsones de susceptibles" y favorecen la aparición de brotes de enfermedad pertussis.

En el Hospital de Niños R. Gutiérrez en el período diciembre 2003-mayo2010 y en el marco de la vigilancia epidemiológica se incluyeron 439 pacientes con síndrome coqueluchoide, se realizó PCR en el 92.7%(407/439) y fue positiva en el 36% (147/407). (Grafico 2)De los casos confirmados la mediana de edad fue de 3 meses (15días-7años). El estado de vacunación fue documentado en el 98% de los pacientes: <3 dosis el 93.7% y ninguna dosis el 55%.

Requirieron hospitalización el 85.7%(126/ 147), la mediana del tiempo de internación fue 7días (1-75). De los 126 internados, el 98.4% era eutrófico, el 98.4% inmunocompetente, el 92.8% nacido de término, el 98.4% sin antecedente de patología respiratoria perinatal y el 87.2% sin enfermedad de base. La mortalidad de los casos confirmados llegó al 8.8%(11/125).

Vacunas Acelulares:

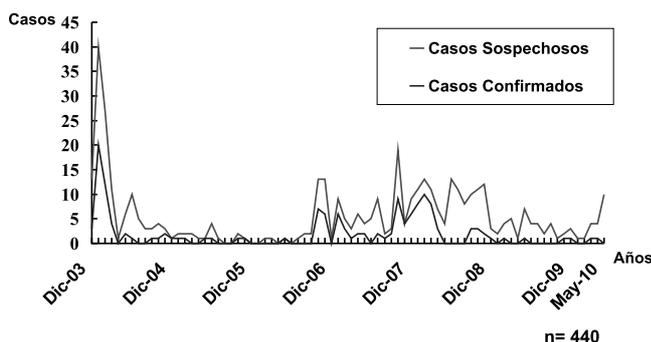
En los últimos 20 años se desarrollaron vacunas acelulares protectoras y con menor porcentaje de efectos adversos, en 1981 se aprobaron las primeras vacunas acelulares.

Las vacunas acelulares (Pa) pueden contener algunos de los siguientes componentes de *Bordetella pertussis*: TP (Toxina pertussis), HAF (Hemaglutinina filamentosa), Pn (Pertactina) y aglutinógenos de por lo menos dos tipos de fimbrias.

Hay algunas vacunas acelulares ya aprobadas que se pueden administrar a partir de los siete años de edad, contienen un menor tenor de toxoide diftérico que la dosis pediátrica. Ellas son:

1-Vacuna dTpa (Boostrix): contiene no menos de 2.5 Lf. de Toxoide Diftérico (TD); 5 Lf

Gráfico 1
División Promoción y Protección de la Salud - Epidemiología
Distribución de casos sospechosos y confirmados de Coqueluche-
Diciembre 2003- Mayo 2010



de Toxoide Tetánico (TT); Toxina Pertusis (TP) 8 µg; Hemaglutinina Filamentosa (FHA) 8 µg; Pertactina (Proteína de Membrana Externa 69 kDa) (PRN) 2.5 µg;

2- vacuna dTap (Adacel): contiene 2 Lf. de Toxoide Diftérico (TD); 5 Lf de Toxoide Tetánico (TT); Toxoide Pertussico 2,5mcg; Hemaglutinina filamentosa (FHA) 5mcg; Fimbrias (AGG2+3) 5mcg; Pertactina (Proteina de Membrana Externa 69 kDa) (PRN) 3mcg.

Los pacientes que presentaron síndrome coqueluchoso, aún con certificado con pruebas de laboratorio que demostraran la presencia de *Bordetella pertussis* o nexa epidemiológico con un caso con identificación etiológica, si bien presentan inmunidad para la enfermedad, se desconoce la duración de la misma, por lo tanto se recomienda la vacuna anticoqueluchosa según edad.

Nuevas estrategias de uso de vacunas acelulares:

A- Vacunación de la madre en el post parto inmediato o de ambos padres, llamada también estrategia “capullo”

Dado que en muchos países la madre, padres o incluso abuelos pueden ser fuente de trasmisión para el neonato, algunos países tales como Costa Rica (gráfico 3, 4) han comenzado a vacunar con vacuna triple acelular a las mujeres en el post parto inmediato. Esta estrategia exige diferir la vacunación con Doble adultos durante el embarazo y en lo posible tratar que haya un intervalo de dos años entre la última vacuna de la serie doble adultos y las nuevas triples acelulares.

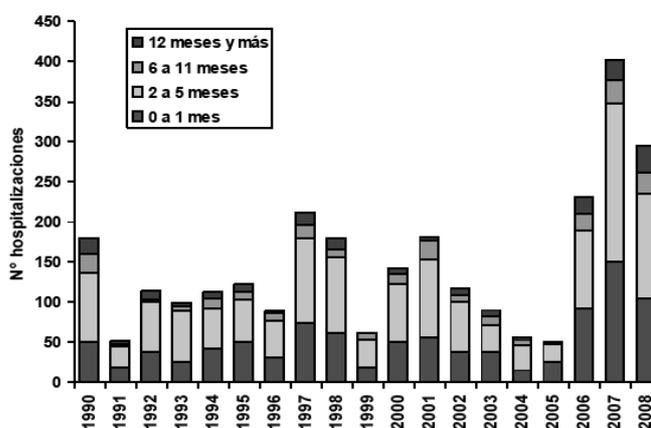
B- Vacunación de adolescentes de 11-12 años: dado que en muchos países se han observado un aumento de caos de infección por *Bordetella pertussis* en niños mayores y adolescentes se esta recomendando una dosis adicional de una vacuna triple acelular en la preadolescencia, es decir 11 a 12 años.

C- Vacunación del equipo de salud: el equipo de salud puede ser fuente de contagio para niños hospitalizados, especialmente en unidades de neonatología y pediatría, de hecho es una vacuna para contemplar en estos grupos.

Indicaciones actuales:

Se ha aprobado la vacuna dTpa acelular según Resolución Ministerial 506/2009 que introduce esta vacuna a los 11 años de edad y para el personal de salud. (Como dosis única).

Gráfico 2
Hospitalizaciones por Tos ferina según grupos de edad
Costa Rica, 1990-2008



Fuente: Base de datos de egresos hospitalarios, CCSS, Costa Rica

Gráfico N° 3 - Casos notificados según grupos de edad, Argentina 2003 - 2006

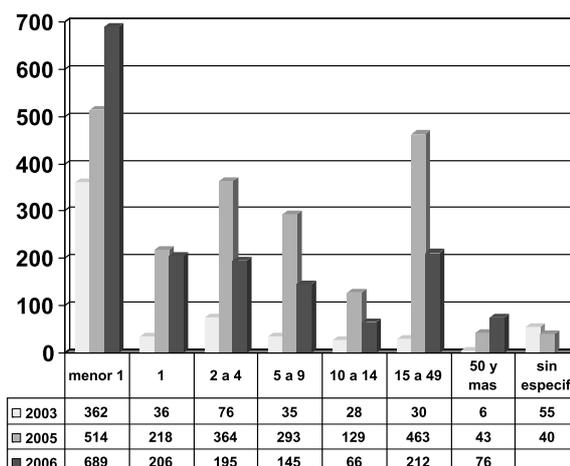
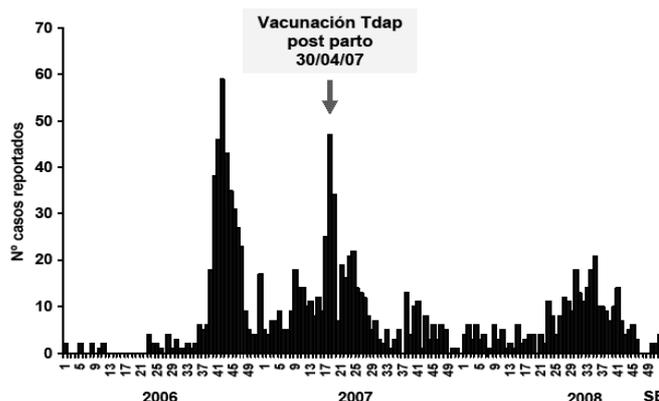


Gráfico 4
Casos reportados de Tos ferina por semana epidemiológica.
Costa Rica, 2006-2008



Fuente: Dirección de Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud de Costa Rica.

Según esta incorporación los niños recibirían a los 11 años dTpa acelular y luego cada 10 años dT adultos. (es decir la próxima dosis a los 21 años).

Este cambio implica que van a superponerse dos poblaciones, los niños que comienzan esquema con esta vacuna este año y aquellos mayores de 11 años que continuaran con las indicaciones actuales.

Inmunogenicidad y eficacia clínica:

La inmunización universal con vacuna antipertussis en todos los niños menores de 7 años es crítica para el control de esta enfermedad. La vacuna tiene una eficacia de 70-90% luego de 3 dosis con una protección aproximada de 5-10 años. La cuarta dosis mantiene adecuada inmunidad durante los años preescolares. La quinta dosis aplicada antes del ingreso escolar aumenta el nivel de anticuerpos protectores pudiendo disminuir el riesgo de transmisión de la enfermedad de escolares a hermanos pequeños que tienen el esquema incompleto debido a su edad. Dada la aparición de brotes epidémicos en el país que afectan a niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes se incorporó a los 11 años una dosis de vacuna triple bacteriana con componente pertussis acelular. La inmunogenicidad

y eficacia de las vacunas acelulares es comparable a la de células enteras, la diferencia es que las vacunas acelulares son menos reactogénicas.

Las personas que han padecido coqueluche presentan inmunidad pero se desconoce su duración, por lo tanto se recomienda continuar el esquema de vacunación.

Cuidados del caso índice y de los contactos:

-Manejo epidemiológico del caso índice a nivel individual:

Paciente hospitalizado: se deben tomar precauciones standard más precauciones de gota. Se recomienda habitación individual o cohorte de pacientes con la misma patología ubicados a más de 1 metro de distancia entre uno y otro; precauciones standard y utilización de barbijo quirúrgico cuando se examina a menos de 1 metro de distancia a un paciente con sospecha o confirmación de pertussis. Las precauciones deben mantenerse hasta el quinto día de iniciado el tratamiento antibiótico apropiado o hasta tres semanas después del inicio del paroxismo si la terapia antimicrobiana no fue indicada.

Precauciones a tomar según los mecanismos de transmisión de los microorganismos

Aislamiento respiratorio (núcleos de gotas)	Precauciones por gotas de Pflugge (Gotas grandes)
Diseminación por aire, al toser, hablar, estornudar o durante procedimientos (aspiración de secreciones respiratorias) de partículas de < 5 µm de diámetro cuyos núcleos al desecarse quedan suspendidos por largos períodos de tiempo y que pueden recorrer grandes distancias	Transmisión por gotas grandes, > a 5 µm que permanecen poco tiempo en suspensión, puesto que por su peso, estas gotitas decantan dentro del radio de 1 metro alrededor del paciente.
Habitación individual con puerta cerrada y presión negativa Utilización de barbijo de alta eficiencia (Ej. N95) Acompañar de precauciones estándar Restricción de salida del paciente Uso de barbijo de alta eficiencia al salir el paciente de la habitación. Se debe entrar a la habitación con el barbijo colocado	Habitación individual o cohorte de pacientes con la misma patología ubicados a mas de 1 metro de distancia entre uno y otro Utilización de barbijo quirúrgico a menos de 1 metro de distancia del paciente. Acompañar de precauciones estándar Restricción de salida del paciente Uso de barbijo quirúrgico al salir el paciente de la habitación Se debe colocar el barbijo luego de entrar en la habitación
Sarampión, Varicela, Zoster diseminado, Tuberculosis	Adenovirus, Influenza <i>Haemophilus influenzae</i> , Meningococo, Rubéola, Difteria, Paperas, Micoplasma, Coqueluche, etc.

Personas no hospitalizadas: los niños y adultos con tos ferina pueden ingresar a una institución (guardería, jardín, escuela) después de haber completado cinco días de tratamiento apropiado. Los individuos no tratados deben ser excluidos hasta tres semanas desde el inicio de la tos.

Manejo epidemiológico de los contactos del caso índice:

Vacunación: en menores de 7 años de edad.

· Los contactos estrechos no vacunados o incompletamente vacunados deben iniciar o continuar la inmunización de acuerdo al calendario.

· Los niños menores de 7 años que recibieron la tercera dosis de vacuna ≥ 6 meses antes de la exposición deben recibir la cuarta dosis en este momento.

· Los contactos familiares y otros contactos cercanos menores de 7 años que recibieron por lo menos 4 dosis de vacuna antipertussis deben recibir una dosis de refuerzo de triple bacteriana a menos que hayan recibido una dosis en los últimos tres años.

Quimioprofilaxis: Se recomienda para todos los contactos del núcleo familiar, contac-

tos cercanos y aquellos que estando en otras situaciones cumplan con la definición, independientemente del estado de inmunización y de la edad. Su administración debe ser rápida y oportuna para evitar la transmisión.

Los antibióticos usados (macrólidos) son los mismos, tanto para el tratamiento como para la quimioprofilaxis .

Se considera contacto: A toda persona con contacto directo cara a cara por un período no definido con el caso sintomático; compartir espacio reducido (la misma habitación) por más de una hora con el caso sintomático; contacto directo (sin protección) con secreciones respiratorias orales o nasales de un caso sintomático.

Hay grupos que presentan un riesgo adicional (contactos de alto riesgo): menores de un año, inmunocomprometidos, personas con enfermedades crónicas, personal con alta exposición (personal de salud, de jardines, maestras, etc.).

Los niños y adultos expuestos deben ser observados durante 21 días desde el último contacto para detectar la aparición de sintomatología respiratoria.

Antibióticos recomendados para el tratamiento y la profilaxis post-exposición de *B. Pertussis* en lactantes, niños, adolescentes y adultos.

Edad	Azitromicina	Eritromicina	Claritromicina
Menor de 1 mes	10 mg/kg/día dosis única por 5 días*	40-50 mg/kg/día dividido en 4 dosis por 14 días	NO RECOMENDADO
1-5 meses	ver arriba	ver arriba	15 mg/kg/día dividido en 2 dosis por 7 días
≥ 6 meses y niños	10 mg/kg como dosis única el primer día (máximo 500mg); luego 5 mg/kg como dosis única desde el día 2 al 5 (máximo 250mg/día).	ver arriba (máximo 2 gramos /día)	ver arriba (máximo 1 gramo /día)
Adolescentes y Adultos	500 mg como dosis única el primer día; luego 250 mg como dosis única desde el día 2 al 5	2 gramos /día dividido en 4 dosis por 14 días	1 gramo/día dividido en 2 dosis por 7 días
Adolescentes y Adultos	500 mg como dosis única el primer día; luego 250mg como dosis única desde el día 2 al 5	2 gramos /día dividido en 4 dosis por 14 días	1 gramo/día dividido en 2 dosis por 7 días

* Macrólido de elección en esta edad por el riesgo de hipertrofia pilórica asociado a eritromicina.

Fuente:
Pertussis en
Red Book 2009

a) Manejo del caso índice y contactos:

Aislamiento: estos pacientes *no requieren aislamiento respiratorio*. Se deben tomar precauciones *standard más precauciones de gota*. Las mismas se deben mantener por cinco días luego de haber iniciado la terapia apropiada (uso de macrólidos) o hasta tres semanas si la terapia antimicrobiana no fue la adecuada.

TRANSMISION POR GOTAS: Los microorganismos pueden ser expelidos en gotitas mayores de 5 µm durante la tos, estornudo o al hablar, o durante procedimientos tales como la aspiración de secreciones. Estas gotitas pueden desplazarse hasta un metro desde la fuente antes de caer y no permanecen en suspensión, lo que las diferencia de la transmisión aérea.

TRANSMISIÓN AÉREA: Los microorganismos permanecen suspendidos en el aire en el núcleo de las gotitas desecadas de diámetro menor de 5 micrones o en el polvo y pueden desplazarse a grandes distancias, por lo tanto se requieren medidas especiales de manejo del aire y la ventilación.

Se considera contacto:

-a todo paciente con contacto directo cara a cara por un período no definido con el caso sintomático.

-compartir espacio reducido (la misma habitación) por más de una hora con el caso sintomático.

-contacto directo (sin protección) con secreciones respiratorias orales o nasales de un caso sintomático.

Hay grupos que presentan un riesgo adicional: menores de 1 año, Inmunocomprometidos, personal con alta exposición, pacientes con enfermedades crónicas.

a) Quimioprofilaxis:

Se recomienda para todos los contactos familiares o aquellos que estando en otras situaciones cumplan con la definición independientemente del estado de inmunización. Su administración debe ser rápida y oportuna para evitar la transmisión.

Los antibióticos usados (macrólidos) son los mismos, tanto para el tratamiento como para la quimioprofilaxis. (*ver cuadro*).

El embarazo no es una contraindicación para el uso de macrólidos (eritromicina, azitromicina o claritromicina) pero la FDA ha catalogado la eritromicina y azitromicina como categoría B y la claritromicina como C.

Vacunación:

1-los contactos estrechos no vacunados o incompletamente vacunados deben iniciar o completar el esquema con cuádruple o DPT según corresponda.

2-Los niños que recibieron la tercera dosis de vacuna 6 meses o más antes de la exposición, y son menores de 7 años deben recibir la cuarta dosis. (cuádruple o DPT según corresponda)

3-Aquellos que recibieron su cuarta dosis tres o más años antes de la exposición y son menores de 7 años, deben recibir la quinta dosis. (cuádruple o DPT según corresponda)

CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones son las mismas para la DPT y DPaT:

-Reacción anafiláctica inmediata

-Encefalopatía no atribuible a otra causa dentro de los 7 días de la vacunación, definida como enfermedad neurológica aguda grave, que puede manifestarse por crisis comiciales prolongadas, alteraciones graves de la conciencia o signos neurológicos focales. Los estudios indican que estos acontecimientos asociados con DPT son evidentes dentro de las 72 hs. de la inmunización, sin embargo se justifica, generalmente considerar a esta enfermedad como ocurrida dentro de los 7 días de la vacuna DPT o DPaT, como posible contraindicación para nuevas dosis de vacuna contra la tos ferina.

- Enfermedad neurológica no clarificada, se debe aclarar diagnóstico y estabilizar el daño neurológico

Precauciones

Se debe evaluar la continuación del esquema DPT o dar DPaT en niños que han presentado:

-Fiebre > 40°C dentro de las 48 hs. postvacunación y sin otra causa identificada

-Síndrome de hipotonía-hiporrespuesta, dentro de las 48hs postvacunación.

-Llanto persistente > 3 hs. dentro de las 48 hs. de administrada la vacuna

-Convulsión febril o afebril dentro de los 3 días de la vacunación.

Falsas contraindicaciones

-Temperatura < 40.5°C, malestar o leve mareo posterior a una dosis previa de vacuna DTP/DPaT.

-Historia familiar de convulsiones (Es recomendable administrar a los niños con historia personal o familiar de convulsiones, un antiipi-

rético en el momento de la vacunación y cada 4-6 horas durante las primeras 24 horas, para reducir la posibilidad de fiebre postvacunación.)

-Historia familiar de síndrome de muerte súbita del lactante

-Historia familiar de un evento adverso posterior a la administración de DTP o DTPa

-Condiciones neurológicas estables (ej. parálisis cerebral, síndrome convulsivo controlado, retardo de crecimiento)

-Antecedente de difteria y tétanos: la difteria y el tétanos no dejan inmunidad de por vida, por lo que las personas con antecedente de haber padecido la enfermedad deben continuar su esquema de vacunación con DTP/a o dT/a según la edad.

-Antecedente de enfermedad pertussis: los niños que han padecido coqueluche bien documentada (cultivo positivo para *Bordetella pertussis* o nexa epidemiológico con un caso con cultivo positivo) presentan inmunidad para la enfermedad, se desconoce la duración de dicha inmunidad, por lo tanto se recomienda continuar con el esquema DTP/a o dT/a según la edad.

Causas de la reemergencia de *Bordetella pertussis*:

Las razones para la reemergencia de Bp, más marcada en adolescentes y adultos, aún

en países con alta cobertura de vacunación parecen ser complejas y no han sido aclaradas. Entre los factores que podrían influenciar la situación actual se destacan:

· Las coberturas de vacunación subóptimas.

· La eficacia de la vacuna, luego de la 3^o dosis, se estima entre el 70 y 90%.

· La inmunidad tanto por la enfermedad natural como por la vacuna se perdería considerablemente tras 5-8 años posteriores al último refuerzo de vacunación.

· Cambios en la edad de afectación de casos, con cuadros clínicos atípicos, sin diagnóstico o con diagnóstico tardío.

· Aumento del alerta en el Sistema de Salud son mejor notificación de casos y avances en el diagnóstico de la enfermedad.

· Nuevas variantes de *pertussis*: los aislamientos en población europea detectaron la circulación cepas de Bp antigénicamente diferentes a las cepas vacunales.

El pilar de la prevención y el control de la enfermedad es mantener altas coberturas de vacunación en lactantes y niños.

Adicionalmente, desde la aparición de las vacunas acelulares, algunos países como Estados Unidos, Australia, Austria, Canadá, Francia, Alemania y actualmente Argentina han incorporado a sus calendarios un refuerzo con vacuna pertussis acelular en la adolescencia.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. American Academy of Pediatrics. Pertussis. En: Pickering LK ed. 2009 Red Book: *Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28 ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009: 304-319.

2. *Bordetella Pertussis*. Soc. Arg. de Ped.. Comité Nac. de Infectol. *Libro Azul de Infectología Pediátrica*. Buenos Aires: SAP, 2000: 556-562.

3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Guidelines for the Control of Pertussis Outbreaks*. CDC and Prevention: Atlanta, GA, 2000

4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis. In: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Disease* 5th ed. Atlanta, Georgia: CDC, 1999:67-83

5. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Antimicrobial Agents for the Treatment and Postexposure Prophylaxis of Pertussis. *MMWR*. 2005; 54 (RR14):1-16.

6. Coqueluche (Tos convulsa). En: *Normas de vigilancia*. 2nd ed. Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación Argentina, 2000:51-52

7. Feigin R, Cherry JD. Tos ferina. En: Feigin R, Cherry JD *Tratado de infecciones en pediatría*. 3ra edición. México. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. 1995:1343-1353.

8. Guris D, Strebel PM 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.

9. Hewlett E. Especies de *Bordetella*. En: Mandell, G.; Bennet, J.; Dolin, R. *Principles and practice of infectious diseases*. 5a edición. USA. Editorial Churchill Livingstone, 1995: 2932-2943.

10. Plotkin S. Aims. Scope and Findings of the Global Pertussis Initiative. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: S5-S6

11. Romano F, Quintana C, Daher M et al. Brote de coqueluche en Esquel. *Arch Arg Pediatr* 2002; 100:11-18

12. Tan T, Tindale E, Skowronski D. Epidemiology of Pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: S10-18

13. Tanaka M, Vitek C, Pascual F, et al. Trends in Pertussis among infants in the United States, 1980-1999. *JAMA*. 2003; 290:2968-2975

14. Tos ferina. *Boletín Epidemiológico Periódico*. Ministerio de Salud de la Argentina; Dic 2003: 4-6.

15. Vacunas del programa regular. En: *Normas Nacionales de Vacunación*. Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación Argentina; 2007: 51-65