

Estrategias actuales de vacunación contra tos ferina en niños y adultos

(Current vaccination strategies against pertussis in children and adults)

Rolando Ulloa-Gutiérrez

Vacunación

ISSN 1409-0090/2009/20/2/81-87
Acta Pediátrica Costarricense, ©2009
Asociación Costarricense de Pediatría

Resumen

Alrededor del mundo, *Bordetella pertussis* representa la quinta causa de muertes prevenibles por vacunación en niños menores de 5 años. Durante las últimas décadas se ha producido un cambio importante en la epidemiología de la enfermedad, donde actualmente los adolescentes y adultos son la fuente de transmisión más importante para infantes menores de 6 meses de edad. La morbimortalidad, complicaciones y número de hospitalizaciones son mayores sobre todo en infantes menores de 2 meses, quienes aún no han recibido su primera inmunización. Por esta razón, dentro de las recomendaciones actuales para tratar de disminuir el impacto de esta enfermedad en este grupo etario, se incluyen la vacunación a personas de alto riesgo de transmisión tales como los adolescentes, adultos, y mujeres en posparto inmediato (estrategia "capullo"). Esta revisión analiza las últimas recomendaciones al respecto, y se discuten otras estrategias potenciales como la vacunación a embarazadas, recién nacidos, ó el aceleramiento del esquema de vacunación contra tosferina. Igualmente se discute su potencial impacto en Costa Rica, donde desde finales del año 2005 se ha presentado el brote más severo de tosferina durante las últimas 4 décadas, con 18 infantes fallecidos a la fecha.

Descriptores: *Bordetella pertussis*, tosferina, estrategias, vacunación, población pediátrica, adolescentes, adultos, estrategia capullo.

Abstract

Bordetella pertussis represents the fifth cause of death among vaccine-preventable diseases in children younger than 5 years of age worldwide. During the last decades an important change in pertussis epidemiology has occurred, where adolescents and adults are now the most important source of transmission to infants younger than 6 months of age. Morbidity, mortality, hospitalizations, and complications rates are higher in infants younger than 2 months of age, who have not received yet their first vaccine dose. For these reasons, current recommendations to try to decrease the impact of pertussis in this age group include vaccination to adults at high risk of transmission such as adolescents, adults, and women in immediate postpartum ("cocoon strategy"). This review analyses the latest updated recommendations in pertussis vaccination, as well as other potential strategies including vaccination to pregnant women, newborns, and vaccine accelerated-schedules. Its potential impact in Costa Rica is also discussed, where the most severe outbreak in the last 4 decades has occurred since the end of year 2005, with now 18 confirmed pertussis infant deaths until today.

Key words: *Bordetella pertussis*, whooping cough, strategies, vaccination, children, adolescents, adults, cocoon strategy.

Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense de Seguro Social.

Abreviaturas:

Correspondencia: Dr. Rolando Ulloa-Gutiérrez, Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Apdo Postal 1654-1000. San José, Costa Rica. Correo electrónico:rolandoug@racsa.co.cr

La vacunación es la intervención más exitosa y costo-efectiva que existe en salud pública. Las enfermedades prevenibles por vacunación (EPV) contribuyen significativamente al total de muertes que ocurren en niños menores de 5 años alrededor del mundo, donde datos de la Organización Mundial de la Salud revelan que dentro de este grupo, *Bordetella pertussis* permanece en quinto lugar (11% de muertes), precedida en orden de frecuencia por *Streptococcus pneumoniae* (28%), sarampión (21%), rotavirus (16%), y *Haemophilus influenzae* tipo b (15%).^{1,2} Sin embargo, a pesar de existir vacunas eficaces y seguras contra esta enfermedad desde hace muchas décadas, globalmente aún se producen numerosos brotes por esta enfermedad, tanto en países subdesarrollados como desarrollados.^{3,4} Se estima que mundialmente ocurren alrededor de 20 a 40 millones de casos ocurren cada año, de los cuales en promedio fallecen 300,000 niños. La mayoría de estas muertes se presenta en países en vías de desarrollo, principalmente en infantes que no han recibido aún su primera dosis de vacuna.³

La tosferina es endémica en muchos países y la frecuencia de los brotes oscila usualmente entre cada 2 y 5 años. Pese a adecuadas tasas de cobertura vacunal, el resurgimiento de la enfermedad ha sido notorio en muchos países, incluídos Canadá, Estados Unidos, y Europa.^{4,5} Existen varias razones para dicho resurgimiento, dentro de las cuales destaca el descenso de la inmunidad protectora con los años,^{6,7} razón por la cual en la actualidad los adolescentes y adultos son la fuente primaria de infección para infantes y lactantes pequeños.⁸ En el adolescente y adulto, las manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas o más y en muchos de estos casos la tos persistente es el único síntoma en este grupo.⁹

En América Latina, la situación actual de pertussis y su impacto es desconocida para muchos países, y existen pocas publicaciones al respecto, tal y como lo analizamos en detalle recientemente.^{10,11} En las Américas, durante los años 2005 y 2006 un total de 34,654 y 22,025 casos de tosferina fueron notificados respectivamente.^{11,12} Dentro de los países de América Latina, la distribución de acuerdo al número de casos para el año 2006 en orden descendente de frecuencia fue la siguiente: Argentina (1,607), Chile (1,285), Venezuela (1,183), Costa Rica (1,037), Brazil (797), Colombia (233), México (171), Nicaragua (148), Honduras (138), y Panamá (132), dentro de otros. Sin embargo, existe un subregistro muy importante en varios países del continente.

A pesar del avance en las técnicas de manejo y soporte crítico existentes actualmente en las unidades de cuidado intensivo pediátrico durante la era modera, la mortalidad por tosferina en niños menores de 2 meses de edad es alta tanto en países subdesarrollados como desarrollados, y las tasas de letalidad han aumentado en algunos países en los últimos años, tal y como en Costa Rica.¹³⁻²⁴

Situación en Costa Rica

En nuestro país, la prevención contra tosferina inició en la década de los 50's con la vacuna de células enteras y en 1974 se introdujo la quinta dosis en el esquema nacional de inmunizaciones. A partir de este momento, se produjo un descenso significativo en el número de casos, hospitalizaciones y muertes por tosferina. A finales del año 2000 y parte del 2001 se presentó el penúltimo brote, donde en ese momento el número de casos diagnosticados de niños con tosferina o síndrome tosferinoso aumentó considerablemente tanto en infantes ambulatorios como en aquellos que requirieron hospitalización.²⁵ De noviembre del 2000 a abril del 2001, 155 infantes menores de 12 meses fueron hospitalizados con diagnóstico de síndrome tosferinoso en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". Dentro de ellos, se logró detectar *Bordetella* spp. mediante inmunofluorescencia directa (DIF) en 32 niños, ya que en ese momento no se contaba en el país con la técnica de PCR (reacción en cadena de polimerasa), disponible a partir del año 2002. La edad promedio fue de 76 días, cinco pacientes desarrollaron neumonía severa, y 2 infantes fallecieron.²⁵

Desde ese momento, la tosferina continúa siendo una causa importante de hospitalizaciones en infantes de Costa Rica. Sin embargo, no es hasta finales del 2005 y sobre todo en los años 2006 y 2007 que se produce un aumento significativo en el número de casos clínicos al igual que en aquellos confirmados por laboratorio, tanto en infantes, niños, adolescentes, y adultos. Este ha sido el peor brote de tosferina durante los últimos 40 años en nuestro país. De enero del 2004 a abril del 2007, 124 niños fueron admitidos a 4 hospitales principales del país por tosferina comprobada por laboratorio (Ulloa Gutiérrez y cols, 2008, datos no publicados). A la fecha han fallecido 18 infantes confirmados por laboratorio,²⁶ la mayoría de los cuales no había recibido aún su primer dosis de vacuna. Este número es sumamente alto y preocupante si se compara con reportes de otros países como Canadá, Estados Unidos y el Reino Unido.¹⁴⁻¹⁷ Ante esta situación, el 30 de abril del 2007 el Ministerio de Salud inició por primera vez en el mundo un programa de vacunación

universal contra tosferina a todas las madres (y algunos padres) en las 48 horas del posparto inmediato, mediante la aplicación de la vacuna acelular Tdap específica para el adulto (Adacel®, Sanofi Pasteur, Canadá) en las 23 maternidades públicas del país. Estas dan atención al 97% de partos de los ~ 72,000 niños que nacen al año en nuestro país. Los resultados e impacto de esta intervención en salud pública son parte de análisis actual por nuestro grupo (Ávila Agüero y cols, 2008, datos sin publicar).

En Costa Rica y otros países existe poco conocimiento sobre la enfermedad en el público en general,^{27,28} y otros países han documentado lo mismo en personal de salud.²⁹⁻³¹ De ahí que parte de las estrategias importantes en la prevención de tosferina, aparte de los aspectos relacionados con la vacunación, sea educación al público y al personal de salud. Como anotado, una vez que el infante desarrolla la enfermedad y requiere hospitalización, pueden ocurrir complicaciones importantes, incluida la muerte.

Estrategias actuales de Vacunación en Tosferina

Pese a coberturas aceptables de vacunación contra tosferina en el grupo pediátrico, existen brotes importantes y gran morbimortalidad por tosferina como mencionado anteriormente. En las Américas, las tasas de coberturas con 3 dosis de vacuna DPT oscilan alrededor del 90%. En Latinoamérica, la vacuna DPT de células enteras ha sido la vacuna oficial en los esquemas nacionales de inmunizaciones de dichos países durante varias décadas, siguiendo las recomendaciones emitidas por la Organización Panamericana de la Salud. No obstante, algunos consideramos oportuno el paso hacia la vacuna acelular DaPT al igual que ya lo han hecho muchos otros países desde la década pasada, debido a su buena eficacia, seguridad, y menor reactogenicidad. Es bien sabido que el número de efectos adversos disminuye significativamente con el uso de DaPT comparado con DPT, dentro de ellos encefalopatía aguda y convulsiones febriles.³²⁻³⁴ Algunos expertos han postulado que deberían formularse nuevos tipo de vacunas diseñadas con las cepas circulantes actuales de *B.pertussis*, puesto que en Argentina, Finlandia y otros países se ha encontrado diferencia entre los tipos de cepas de *B.pertussis* vacunal y aquellas cepas circulantes.^{35,36} Sin embargo, existe controversia al respecto y esa no parece ser la mejor explicación al resurgimiento de la enfermedad en diferentes continentes.

Vacunación en grupos selectos y de alto riesgo

Existen diferentes estudios realizados acerca de la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de las vacunas contra tosferina en los adolescentes y adultos.^{37,38} La aplicación de las mismas forma parte de las primeras y luego últimas recomendaciones emitidas por el grupo de expertos mundiales de la Iniciativa Global de Pertussis.³⁹⁻⁴³ Así mismo, las guías de vacunación para grupos de riesgo como los adolescentes,⁴⁴ adultos,⁴⁵ y mujeres embarazadas y en posparto inmediato⁴⁶ han sido publicadas recientemente en el 2006 y 2008. Los detalles completos de dichas recomendaciones pueden encontrarse en estas tres publicaciones.

Adolescentes y Adultos

Dentro de los avances más importantes en la lucha contra tosferina durante la última década, destaca la aprobación de vacunas acelulares específicas contra el adolescente (Boostrix®, Glaxo Smith Kline, Bélgica) y el adulto (Adacel®, Sanofi Pasteur, Canadá). Al respecto, existen guías y lineamiento internacionales para cada una de ellas, y fueron publicadas en el año 2006.⁴⁴⁻⁴⁵ Dichas vacunas han mostrado ser seguras y eficaces, y dentro de los efectos secundarios más comunes destacan dolor y enrojecimiento local en el sitio de su aplicación. En los adolescentes, dichas recomendaciones establecen que los individuos entre los 11 y 18 años de edad deben recibir una dosis única de vacuna Tdap en vez del refuerzo de DT, y la edad preferida para aplicación es entre los 11 y 12 años.⁴⁴ Tdap contiene aluminio como adyuvante y no timerosal. La dosis es de 0.5 mL intramuscular y debe utilizarse el músculo deltoides para su aplicación. Aquellos adolescentes entre 11 y 18 años de edad que ya habían recibido el refuerzo de DT pero no Tdap, pueden recibir una dosis única de esta última. El intervalo recomendado que debería existir entre DT y Tdap es idealmente de 5 años, sin embargo ante emergencias y situaciones de alto riesgo tales como brotes importantes en la comunidad ó en el país dicho intervalo puede acortarse hasta 2 años. Incluso, el intervalo podría aún ser menor si la situación lo ameritara y podría valorarse su utilización en consulta con un especialista. Esta vacuna ofrece la posibilidad de ser administrada en conjunto con otras vacunas de la adolescencia tales como la vacuna tetravalente contra meningococo (MC4, Menactra®). Los estudios preliminares realizados después de la aplicación de dichas vacunas en el adolescente demuestran que la seroprotección persiste hasta 5 años después de aplicada dicha vacuna, y muy probablemente los refuerzos no sean necesarios antes de intervalos de cada 10 años. Sin embargo, los estudios al respecto apenas inician.

En los adultos entre 19 y 64 años se recomienda la aplicación de la vacuna Tdap como dosis única de 0.5 mL intramuscular en el músculo deltoides preferiblemente.⁴⁵ Similarmente, esta dosis sustituye a los refuerzos previos de DT. Sus contraindicaciones incluyen historia previa de alergia seria a alguno de los componentes de la vacuna, así como adultos con historia de encefalopatía aguda dentro de los 7 días posteriores a la aplicación de alguna vacuna con componentes de pertussis, y en quien no se haya encontrado otra causa. Las recomendaciones vigentes establecen que todo adulto entre 19 y 64 años debe recibir dicha vacuna, pues en la mayoría de ellos se anticipa al menos un contacto cercano con algún niño menor de 1 año.

Embarazadas y Mujeres en Postparto inmediato

Estudios anteriores sugieren que al vacunar a la madre contra tosferina durante el embarazo, el bebé que nace podría presentar mayor riesgo de sufrir la enfermedad por un fenómeno de interferencia inmunológica con vacunación de células enteras. El riesgo disminuye cuando se usan vacunas acelulares.⁴⁶⁻⁴⁸ Durante el embarazo, se prefiere no aplicar la vacuna Tdap en lo posible, sobre todo durante el primer trimestre. En condiciones ideales, la mujer que planea quedar embarazada debe vacunarse meses antes, al igual que su pareja y otros adultos y adolescentes que vivan en el entorno familiar. Si esto no fuese posible, se recomienda inmunizar a la madre dentro de las primeras 48 horas postparto y previo a la salida de la maternidad u hospital, esto por cuanto dichas vacunas duran al menos 15 días en levantar anticuerpos y la edad promedio de afección, complicaciones y muerte por tosferina oscilan usualmente alrededor de las 6 semanas de vida. En general, la vacuna es bien tolerada, produce efectos adversos locales mínimos y no se contraindica durante la lactancia materna. El detalle de las recomendaciones de Tdap durante el embarazo y postparto ha sido analizado recientemente por un panel de expertos.⁴⁶

Neonatos

Los neonatos podrían ser un grupo ideal para vacunar contra tosferina mientras se aplica la dosis de los 2 meses. Sin embargo, la inmadurez del sistema inmune del recién nacido contribuye a que la inmunogenicidad a las vacunas sea menor en este grupo etario en comparación con otros. Si bien es cierto en el pasado se intentó vacunar a los neonatos con DPT, los resultados no fueron satisfactorios y no es sino hasta la última década que se le ha dado más énfasis a la vacunación con vacuna acelular monovalente o en combinación con difteria y tétanos; sin embargo, hay muy pocos estudios al

respecto. Es así como Belloni y cols en el año 2003,⁴⁹ realizaron un estudio randomizado controlado en Italia cuyo fin primordial era evaluar la inmunogenicidad en los 6 primeros meses de una vacuna acelular monovalente contra tosferina (aP) (Acelluvax®). El grupo bajo estudio consistió en 45 neonatos que fueron inmunizados a los 4 días de edad y luego a los 3,5 y 11 meses de edad. El grupo control consistió en 46 infantes que fueron vacunados a los 3,5 y 11 meses de edad. No hubo efectos secundarios en ninguno de los dos grupos. Solamente un 10% de los niños inmunizados al nacimiento con la vacuna aP alcanzaron un incremento de 4 veces más en los niveles de anticuerpos previos a la vacunación contra 3 componentes de la vacuna, los cuales fueron aumentando con la aplicación de dosis subsiguientes.

En el año 2008, dos estudios de vacunación neonatal contra tosferina y otro de un esquema aclarado de vacunación merecen especial atención. El primero de ellos por Knuf y cols⁵⁰ tuvo como objetivo principal estudiar la inmunogenicidad y seguridad de 1 dosis de vacuna aP en neonatos. Este fue un estudio fase II, doble ciego llevado a cabo en Alemania. El grupo experimental recibió 1 dosis de aP entre los 2 y 5 días y el grupo control 1 dosis de vacuna contra hepatitis B, aparte de las inmunizaciones rutinarias con DTaP-HBV-IPV-y Hib a los 2, 4 y 6 meses. Un total de 121 pacientes fueron reclutados, de los cuales 60 se enrolaron en el grupo experimental y 61 en el grupo control. La dosis de aP fue bien tolerada. No se encontró evidencia de hiporespuesta a los antígenos de pertussis en el grupo experimental, y hubo títulos geométricos medios más altos para cada uno de los antígenos de pertussis en dicho grupo. Sin embargo, el aspecto "negativo" del estudio fue que las tasas de seroprotección y títulos geométricos medios contra H.influenzae tipo b fueron más bajos en el grupo vacunado con aP que en el grupo control. La razón de este hallazgo no está del todo claro, pero se cree que es por efecto de interferencia inmunológica. En otro estudio, Halasa y colaboradores⁵¹ de Estados Unidos llevaron a cabo un estudio piloto, prospectivo y randomizado cuyo fin primordial era ver si una dosis de extra de vacuna DTaP (Daptacel®) aplicada en neonatos aumentaba la protección contra B.pertussis. El grupo experimental recibió 1 dosis extra de DTaP y el grupo control 1 dosis extra de Hepatitis B, ambas aplicadas entre los 2 y 14 días de edad; ambos grupos, recibieron las correspondientes dosis de los 2, 4 y 6 meses de DTaP, HBV, Hib y PCV. Un total de 42 pacientes concluyeron el estudio. La vacuna fue bien tolerada, y en ese sentido no hubo

diferencias con el grupo control, y tampoco hubo efectos adversos de consideración. De manera sorpresiva y contrario a la hipótesis que los investigadores se plantearon al comienzo del estudio, hubo menores títulos geométricos medios para 3 de los 4 antígenos de pertussis a los 7 meses, y a los 4 y 18 meses de edad. La combinación de difteria y tétanos con la vacuna aP al nacimiento pudo haber llevado a una interferencia con la presentación de antígenos, entre otros.⁵²

Más reciente aún,⁵³ Shinall y colaboradores en los EEUU presentaron interesantes resultados estadísticos en relación a lo que podría ocurrir si hubiera un esquema acelerado de vacunación contra tosferina en el lactante pequeño. Los cálculos estadísticos fueron realizados de acuerdo a los registros de las tasas nacionales de tosferina en ese país durante el período de 1990 a 1999. Los autores concluyen que adelantando la primera dosis de vacuna de tosferina a las 6 semanas de vida, habría en infantes menores de 3 meses un 9% de reducción de casos, un 9% de reducción de hospitalizaciones, y un 6% de reducción en el número de muertes. De manera similar, si el esquema de vacunación se modificara a 6 semanas, 3.5 meses y 5.5 meses de vida, habría 923 casos menos de tosferina, 520 hospitalizados menos, y 2 muertes menos por año. Sin embargo, hasta la fecha, no se dispone de suficiente información comparando la vacunación a las 6 y 8 semanas de vida en estos pacientes.

Trabajadores de la salud

Existe suficiente evidencia acumulada de que los trabajadores de la salud están en mayor riesgo no solo de adquirir tosferina, sino de transmitirla a neonatos e infantes pequeños.⁵⁴⁻⁵⁶ Al respecto, existen varios reportes de brotes de tosferina en personal de salud tanto de hospitales y clínicas como de otros centros de salud, como lo son instituciones de atención al anciano, entre otros. Es por esto que todo adolescente o adulto que trabaje en algunos de estas instituciones debería recibir la vacuna Tdap. Así mismo, la vacunación con Tdap a los padres de recién nacidos hospitalizados en unidades de cuidado intensivo neonatales debe promoverse y recomendarse.⁵⁷

Conclusiones

Los cambios en la epidemiología de la tosferina nos obligan a replantearnos los esquemas actuales de vacunación contra esta enfermedad. Es así como en la actualidad los pediatras debemos recomendar la vacunación contra tosferina para el adolescente y el adulto mediante la Tdap específica. Si bien es cierto ningún país ha logrado aún incorporar la

vacunación con Tdap para adolescentes y adultos a toda su población, teóricamente esta parece ser la mejor alternativa para disminuir la probabilidad de infección del adolescente y adulto y su consiguiente transmisión al infante que no haya completado aún su esquema primario de inmunizaciones. Debe mejorarse la educación y el grado de conocimiento acerca de esta enfermedad, y recordar que esta patología nunca ha llegado a erradicarse del país ni del mundo entero, y pasarán muchos años antes de que esto sea posible.

Los efectos benéficos de la introducción de la vacuna contra adolescentes en la disminución de número de casos de tosferina ya ha sido documentada en Canadá y otros países, lo cual muestra una vez más el efecto benéfico que tienen las vacunas en los sistemas de salud pública. Los grupos antivacunas son una amenaza para los sistemas de salud pública en otros países del mundo, y su efecto negativo ha influenciado la reaparición de casos individuales y brotes de enfermedades para los cuales ya había un adecuado control de las mismas.⁵⁸ Tal es el caso de la reaparición de casos de rubéola, sarampión, y parotiditis viral en varios países del mundo. Al igual que cuando se han introducido nuevas vacunas en los esquemas oficiales de inmunizaciones pediátricas, el impacto de dichas medidas debe valorarse y seguirse oportunamente.⁵⁹

✓ Referencias

1. WHO. Challenges in global immunization and the Global Immunization Vision and Strategy 2006-2015. *Wkly Epidemiol Rec* 2006; 81:190-195.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine preventable deaths and the Global Immunization Vision and Strategy, 2006-2015. *MMWR* 2006; 55: 511-515.
3. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S10-18.
4. Halperin SA, Wang EE, Law B, et al. Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991-1997: report of the Immunization Monitoring Program--Active (IMPACT). *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1238-1243.
5. Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE; EUVAC-NET Group. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 761-765.
6. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S58-61.
7. He Q, Mertsola J. Factors contributing to pertussis resurgence. *Future Microbiol* 2008; 3:329-339.
8. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 985-989.
9. Senzilet LD, Halperin SA, Spika JS, et al. Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1691-1697.

10. Ulloa-Gutierrez R, Hernández de Mezerville M, Avila-Agüero ML. Bordetella pertussis en Latinoamérica: ¿estamos reconociendo el problema? *An Pediatr (Barc)* 2008; 69:197-199.
11. Ulloa-Gutierrez R, Avila-Agüero ML. Pertussis in Latin America: current situation and future vaccination challenges. *Expert Rev Vaccines* 2008; 7: 1569-80.
12. Pertussis. Disponible en: http://amro.who.int/english/ad/fch/im/Pertussis_NumberCases.pdf
13. Donoso F A, Wegner A A, León B J, Ramírez A M, Carrasco O JA. Coqueluche en niños menores de seis meses de vida. *Rev Chil Pediatr* 2001; 72: 334-339.
14. Wortis N, Strebel PM, Wharton M, Bardenheier B, Hardy IR. Pertussis deaths: report of 23 cases in the United States, 1992 and 1993. *Pediatrics* 1996; 97: 607-612.
15. Crowcroft NS, Andrews N, Rooney C, Brisson M, Miller E. Deaths from pertussis are underestimated in England. *Arch Dis Child* 2002; 86: 336-338.
16. Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, Murphy TV. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 628-634.
17. Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, et al. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. *J Pediatr* 2003; 143: 576-581.
18. Donoso AF, Cruces PI, Camacho JF, León JA, Kong JA. Exchange transfusion to reverse severe pertussis-induced cardiogenic shock. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 846-848.
19. Halasa NB, Barr FE, Johnson JE, Edwards KM. Fatal pulmonary hypertension associated with pertussis in infants: does extracorporeal membrane oxygenation have a role? *Pediatrics* 2003; 112: 1274-1278.
20. Namachivayam P, Shimizu K, Butt W. Pertussis: severe clinical presentation in pediatric intensive care and its relation to outcome. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8: 207-211.
21. SurrIDGE J, Segedin ER, Grant CC. Pertussis requiring intensive care. *Arch Dis Child* 2007; 92: 970-975.
22. Romano MJ, Weber MD, Weisse ME, Siu BL. Pertussis pneumonia, hypoxemia, hyperleukocytosis, and pulmonary hypertension: improvement in oxygenation after a double volume exchange transfusion. *Pediatrics* 2004;114: e264-266.
23. Grzeszczak MJ, Churchwell KB, Edwards KM, Pietsch J. Leukopheresis therapy for severe infantile pertussis with myocardial and pulmonary failure. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7: 580-582.
24. De Berry BB, Lynch JE, Chung DH, Zwischenberger JB. Pertussis with severe pulmonary hypertension and leukocytosis treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 692-694.
25. Avila-Agüero ML, Soto-Martinez ME, Hernandez V, et al. Change of the epidemiology and clinical manifestations of Bordetella sp. infection in Costa Rica. En: 39th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). San Francisco, CA. Octubre 25-28, 2001. Abstract 283.
26. Boza R, Ulloa-Gutierrez R, Garita K, et al. Pertussis deaths in infants admitted to a pediatric intensive care unit (PICU) in Costa Rica. En: 45th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). San Diego, California. Octubre 4-7, 2007. Abstract 206.
27. Ulloa-Gutierrez R, Boza R, Umaña MA, et al. Parental unawareness, misconceptions, and poor knowledge about pertussis: a contributor to late or misdiagnosis in the developing world? En: 44th Infectious Diseases Society of America's (IDSA) Annual Meeting. Toronto, Ontario. Octubre 12-15, 2006. Abstract 627.
28. Ulloa-Gutierrez R. Pertussis mortality and public misperceptions. *CMAJ* 2008; 179: 492.
29. Deeks S, De Serres G, Boulianne N, Duval B, Rochette L, Déry P, et al. Failure of physicians to consider the diagnosis of pertussis in children. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 840-846.
30. Klass P. Index case. *N Engl J Med* 2004; 350: 2023-2026.
31. Dworkin MS. Adults are whooping, but are internists listening? *Ann Intern Med* 2005;142: 832-835.
32. Le Saux N, Barrowman NJ, Moore DL, et al. Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyposensitive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report from IMPACT. *Pediatrics* 2003; 112: e348.
33. Moore DL, Le Saux N, Scheifele D, Halperin SA; Members of the Canadian Paediatric Society/Health Canada Immunization Monitoring Program Active (IMPACT). Lack of evidence of encephalopathy related to pertussis vaccine: active surveillance by IMPACT, Canada, 1993-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 568-571.
34. Bettinger JA, Halperin SA, De Serres G, Scheifele DW, Tam T. The effect of changing from whole-cell to acellular pertussis vaccine on the epidemiology of hospitalized children with pertussis in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 31-35.
35. Fingerhann M, Fernández J, Sisti F, Rodríguez ME, Gatti B, Bottero D, et al. Differences of circulating Bordetella pertussis population in Argentina from the strain used in vaccine production. *Vaccine* 2006; 24: 3513-3521.
36. Elomaa A, Advani A, Donnelly D, et al. Strain variation among Bordetella pertussis isolates in Finland, where the whole-cell pertussis vaccine has been used for 50 years. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3681-3687.
37. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 1555-1563.
38. 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: S141-146.
39. Forsyth KD, Campins-Martí M, Caro J, et al. New pertussis vaccination strategies beyond infancy: recommendations by the Global Pertussis Initiative. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1802-1809.
40. Forsyth KD, Wirsing von König CH, Tan T, Caro J, Plotkin S. Prevention of pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine* 2007; 25: 2634-2642.

41. Forsyth K, Nagai M, Lepetic A, Trindade E. Pertussis immunization in the global pertussis initiative international region: recommended strategies and implementation considerations. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S93-97.
42. Wirsing von König CH, Campins-Martí M, Finn A, Guiso N, Mertsola J, Liese J. Pertussis immunization in the global pertussis initiative European region: recommended strategies and implementation considerations. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S87-92.
43. Tan T, Halperin S, Cherry JD, et al. Pertussis immunization in the global pertussis initiative North American region: recommended strategies and implementation considerations. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S83-86.
44. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of pertussis among adolescents: recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine. *Pediatrics* 2006; 117: 965-978.
45. Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR* 2006; 55: 1-37.
46. Murphy TV, Slade BA, Broder KR, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2008; 57: 1-51.
47. Edwards KM. Pertussis: an important target for maternal immunization. *Vaccine* 2003; 21: 3483-3486.
48. Mooi FR, de Greeff SC. The case for maternal vaccination against pertussis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 614-624.
49. Belloni C, De Silvestri A, Tinelli C, et al. Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth. *Pediatrics* 2003; 111: 1042-1045.
50. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, et al. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr* 2008; 152: 655-660.
51. Halasa NB, O'Shea A, Shi JR, Lafleur BJ, Edwards KM. Poor Immune Responses to a Birth Dose of Diphtheria, Tetanus, and Acellular Pertussis Vaccine. *J Pediatr* 2008; 153: 327-332.
52. Siegrist CA. Blame vaccine interference, not neonatal immunization, for suboptimal responses after neonatal diphtheria, tetanus, and acellular pertussis immunization. *J Pediatr*. 2008; 153: 305-307.
53. Shinall MC Jr, Peters TR, Zhu Y, Chen Q, Poehling KA. Potential impact of acceleration of the pertussis vaccine primary series for infants. *Pediatrics* 2008; 122: 1021-1026.
54. Edwards KM, Talbot TR. The challenges of pertussis outbreaks in healthcare facilities: is there a light at the end of the tunnel? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 537-540.
55. Sandora TJ, Gidengil CA, Lee GM. Pertussis vaccination for health care workers. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 426-434.
56. Calugar A, Ortega-Sánchez IR, Tiwari T, Oakes L, Jahre JA, Murphy TV. Nosocomial pertussis: costs of an outbreak and benefits of vaccinating health care workers. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 981-988.
57. Shah S, Caprio M, Mally P, Hendricks-Munoz K. Rationale for the administration of acellular pertussis vaccine to parents of infants in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2007; 27:1-3.
58. Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet* 1998; 351: 356-361.
59. Schuchat A, Bell BP. Monitoring the impact of vaccines postlicensure: new challenges, new opportunities. *Expert Rev Vaccines* 2008; 7: 437-456.