Coqueluche en adultos y adolescentes

JOSÉ COFRÉ G.*

Pertussis in adults and adolescents

Pertussis in adults and adolescents has been adduced among other reasons as the explanation for continuous persistence of the disease in communities with high coverage of pertussis vaccine. The progress in laboratory diagnosis including pertussis serology and polymerase chain reaction, has confirmed that a significant number of infections are produced in these two age groups. Its clinical presentation can be as typical as in childhood or more atypical, but its main symptom is a prolonged cough that lasts more than 7 to 14 days. Laboratory criteria to certify the diagnosis, updated recommendations for its treatment and chemoprophylaxis for contacts are presented, and the feasibility of employing acellular pertussis vaccine in adolescents and adults, its theoretical impact and indications are discussed.

Key words: Pertussis, Adults; Adolescents; Diagnosis; Treatment; Prophylaxis.

La coqueluche continúa siendo un problema de salud pública en todas las latitudes, la explicación de ello no es clara y existe una intensa búsqueda de su solución. Entre otras hipótesis se baraja que “la enfermedad no será dominada hasta acabar con el reservorio humano: los adultos”. Antes de la introducción de la vacuna celular anti pertussis, en las décadas de los 40'-50', la coqueluche se consideró una enfermedad obligada en la infancia y esporádicamente se presentaba en adultos e incluso senescentes. Desde que la vacunación se generalizó, pareció limitarse a la infancia, especialmente lactantes y algunos casos en niños mayores. Sin embargo, continúan habiendo reportes anecdóticos de brotes de coqueluche entre adultos y hoy surge con gran fuerza la evidencia que la enfermedad sí continúa siendo un problema, aún no desenmascarado, también en adultos.

Evidencias de la existencia de coqueluche en adultos y adolescentes

Entre 217 pacientes de 18 a 88 años de vida estudiados por tos recientemente en París, Francia, se encontró evidencia de infección por *Bordetella pertussis* en 32%¹. La enfermedad se acompañaba de tos paroxística en 93% de los casos, *reprise* en 55%, vómitos en 25% y tos

nocturna en 87% de los casos. Incluso 81% cumplían con la definición de la OMS y 89% con la del CDC para caso clínico. Lo intrigante era que de ellos, 60% tenían antecedente de vacunación y 33% referían haber tenido antes la enfermedad.

LD Senzilet et al² recopilaron recientemente publicaciones relativas a frecuencia de *B. pertussis* en tos prolongada de adolescentes y adultos (7 a 14 días), las que se reproducen en la Tabla 1.

Puede apreciarse que con diversos criterios de ingreso de pacientes y de confirmación diagnóstica, se detectó infección por *B. pertussis* en ~20 a 26% de los tosedores. De todos estos estudios el más significativo y sólido es un estudio centinela efectuado en British Columbia, Canadá, donde la aplicación simultánea de IFD, cultivo, serología y RPC, permitió detectar la infección por *B. pertussis* en 19,9% de los tosedores con más de una semana de síntomas².

De tal manera que si se busca, la enfermedad existe en adolescentes y adultos.

Magnitud epidemiológica

Los reportes oficiales del CDC de E.U.A.³ apuntan que: “entre 1997 y 2000 hubo 29.134 casos notificados de coqueluche en el país, de los cuales 29% tenían entre 10 y 19 años, y otro 20% tenía más de 20 años de edad”, un 49% que

* Unidad de Infectología, Servicio de Pediatría, Hospital Luis Calvo Mackenna.
E-mail: pepecofre@123.cl

Tabla 1. Frecuencia de coqueluche en adultos/adolescentes con tos prolongada. LD Senzilet et al.²

Población	Criterio de ingreso al estudio	% confirmado como <i>B.pertussis</i> (%)	Criterio empleado para diagnóstico
Adultos en UE*	Tos 14 días	21	
Pacientes en brote	Tos	26	
Contactos hogar	Tos 7 días	26	
Ambulatorios	Tos 14 días	12,4	IgG anti TP (1)
US Marine Corps	Tos 7 días	17	Serología (2)
Universitarios	Tos 6 días	26	
Consulta espontánea	Tos 7 días	10-19,9	Cultivo, RPC
Clínica Pulmonar	Tos persistente	25,7	
Estudio centinela	Tos 7 días	19,9	Cultivo, RPC, IFD, serología

* Unidad de Emergencia

permite argumentar que la coqueluche no se limita a la infancia. En Chile, en el año 2002, se notificaron 1.171 casos a Epidemiología del MINSAL, 6,8% tenían más de 12 años de edad⁴ pese a que aún no tenemos conciencia de esta “nueva entidad clínica”. Un análisis en el tiempo, hecho en British Columbia nuevamente⁵, pone en evidencia que la enfermedad está disminuyendo su incidencia en lactantes pero incrementando su diagnóstico a mayores edades en los últimos años, como se reproduce en la Figura 1.

Características clínicas de la coqueluche en el adulto y adolescente

Senzilet² describe las características de la enfermedad en los 88 adultos y adolescentes observados: tos quintosa (28,4%), tos “violenta” (93,2%), vómitos (45,5%), tos nocturna (84,1%), y apneas (13,6%)...o sea, una coqueluche típica. La duración promedio del cuadro fue de 56 días. Por otra parte, J Mertsola⁶ tipificó 21 brotes intrafamiliares de coqueluche y reportó en los contactos sobre 15 años de edad: tos paroxística (63%), *reprise* (19%), tos nocturna (19%), vómitos (13%), duración de la tos sobre un mes y tres meses (25 y 13% respectivamente)... nueva-

mente una típica coqueluche. La vigilancia canadiense ha permitido también caracterizar la coqueluche y sus complicaciones en adultos; G De Serres et al⁷ comunicaron que en 664 adolescentes o adultos con evidencias de coqueluche, en 97% de ellos la enfermedad se prolongó más de 3 semanas, tuvieron paroxismos de tos (73%), *reprise* (69%) y en algunos casos se presentó sinusitis (13%) o neumonía (4%); el análisis comparativo de síntomas por grupos de edad no fue diferente, excepto que 34% de los mayores de 50 años con coqueluche presentaron incontinencia urinaria durante la enfermedad en comparación con 3% en el grupo entre 18 y 40 años. Un agravante es que 77% habían sido vacunados con vacuna anti pertussis y 6,5% (22,8% en el grupo sobre 50 años) referían categóricamente haber tenido la enfermedad en su infancia.

Figura 1. Edad en pertussis. (Reproducido de referencia 5)

¿A qué atribuir este “cambio” epidemiológico?

Seguramente es un fenómeno multifactorial en que el índice de sospecha ha aumentado y las técnicas diagnósticas de laboratorio están más disponibles y son más solicitadas. Pero detrás de ello hay dos nuevos conocimientos fundamentales:

- Los adultos se reinfectan y vuelven a enfermar rompiendo un antiguo dogma de que la enfermedad dejaba inmunidad para toda la vida.
- La inmunidad conferida por la vacuna tradicional es transitoria y se extingue tras 6 a 10 años de colocada.

Hagamos un breve paréntesis sobre cuál es el sustrato de la inmunidad anti pertussis. La enfermedad estimula la formación de anticuerpos humorales y secretores contra diversos factores de virulencia: toxinas pertussis (TP) o pertusinógeno y adenilciclase (AC), factores de adherencia como hemaglutinina filamentososa (HF), pertactina (PRN) y fimbrias o aglutinógenos; además se ha documentado la respuesta de inmunidad celular aunque está menos explorada y comprendida. Si bien no está dilucidado cuál es el mejor indicador de protección contra la enfermedad, existe una cierta correlación entre título de anticuerpos contra TP, HF, PRN, fimbrias, y la presencia de inmunidad. Se desconoce a cabalidad el papel que desempeñan la inmunidad celular y la inmunidad de mucosas.

Van der Wielen et al⁸, analizando sueros de personas belgas sanas con diferentes edades, han descrito la pérdida de inmunidad humoral específica anti pertussis observándose una marcada caída de anticuerpos anti TP y PRN a medida que transcurren los años. De esa manera se objetiva y entiende que el adulto vuelva a ser susceptible.

Recursos de laboratorio para el diagnóstico de coqueluche

Revisemos las técnicas disponibles, sus bondades y limitaciones.

Cultivo

Puede practicarse a partir de una muestra obtenida por aspirado nasofaríngeo o tórula nasofaríngea (también puede trabajarse con la secreción bronquial obtenida en un paciente intubado o sometido a lavado broncoalveolar). El cultivo de *B. pertussis* es exigente, requiere de la neutralización de productos tóxicos emanados de su metabolismo, y su crecimiento es lento, más

lento que el de la flora microbiana acompañante. Por ello se emplean medios con almidón (Bordet Gengou) o carbón (Regan Lowe) que son absorbentes, y la adición de antimicrobianos. Su rendimiento es máximo en el periodo catarral-durante el cual normalmente no se plantea el diagnóstico y durante la primera semana del periodo paroxístico. Tras 4 días de emplear macrólidos puede detectarse *B. pertussis* aún en 56% de los pacientes y a los 7 días el cultivo se negativiza completamente⁹. En adultos el cultivo es infrecuentemente positivo, en la experiencia de G De Serres et al alcanza a 30% (22-38%)⁷ y está disponible en escasos laboratorios clínicos.

Reacción de polimerasa en cadena

Se ha amplificado diversos segmentos del ADN bacteriano: TP, AC, porinas, secuencias repetitivas y REC-A. Las de mayor especificidad son la amplificación de TP y de porinas. Tiene mayor sensibilidad que el cultivo y persiste positiva a pesar de usar antimicrobianos, hasta 89% tras 4 días y 56% a los 7 días⁹. En una evaluación prospectiva se detectó RPC positiva en 21% de 34 pacientes aún tras 28 días o más de toser.¹ Se ha destacado como la mejor herramienta para estudiar *B. pertussis* en adultos y ha permitido reconocer que el estado de portación transitoria de *B. pertussis* sí existe.⁹ Como toda RPC puede tener falsos positivos por contaminación en el laboratorio y, dependiendo de la especificidad del segmento amplificado, puede arrojar resultados falsamente positivos por similitud genética con otras bordetelas.

Inmunofluorescencia directa

Fue concebida para certificar el diagnóstico a partir de colonias en cultivo, no para su empleo en muestras clínicas. Su sensibilidad es variable, alrededor de 50-60%⁹ y la especificidad alta pero es operador dependiente como toda inmunofluorescencia. El óptimo es trabajar con anticuerpos monoclonales con los cuales el laboratorio de referencia del ISP ha tenido buena experiencia¹⁰, pero lo que resulta bastante más costoso. Ha sido desacreditada por innumerables casos de falsos negativos ¿y falsos positivos?, quizás sean exámenes positivos que reflejen una colonización transitoria y no una enfermedad en curso.

Anticuerpos anti pertussis

Se han desarrollado con técnica de ELISA para detectar IgG e IgA sérica específicas, no siendo recomendadas por el CDC de E.U.A. al momento actual, sí se emplean con profusión en

Tabla 2. Fuente de contagio de *B. pertussis* por grupo de edad.

Edad (años)	N	Fuente de infección (%)					
		Contacto en hogar	Parientes	Amigos	Trabajo / colegio	Otra	Desconocida
12-17	280	9	5	12	39	2	34
18-29	111	25	7	5	25	2	35
30-39	129	44	4	5	17	8	26
40-49	91	33	8	2	22	8	27
≥ 50	53	13	28	6	25	2	26
Total	664	22	7	8	29	3	31

Fuente: G De Serres. JID julio 2000

Europa⁹. Se pueden medir anticuerpos contra TP, HF, PRN y fimbrias siendo más sensibles y específicos los anti TP ya que este factor de virulencia no se expresa en otras especies del género *Bordetella*. Las IgGs se elevan tanto en infección natural como durante la reinfección y vacunación de manera que su interpretación está sujeta a la definición de valores de corte, lo que no ha sido establecido internacionalmente¹¹. La medición de IgA sérica específica anti TP, es exclusiva de la infección, no se eleva con la vacunación pero desgraciadamente es poco sensible en lactantes, siendo una buena herramienta diagnóstica en individuos mayores que antes fueran vacunados, en particular adolescentes y adultos¹². Comparativamente a RPC ha demostrado ser más sensible⁹.

Al momento actual no se han estandarizado del todo las técnicas serológicas y de amplificación génica, ni han sido uniformes los criterios empleados para seleccionar las personas en quienes se han ensayado estas técnicas, apreciándose una importante discrepancia en los resultados. Por ejemplo, Loeffelholz et al compararon el cultivo con la IFD y RPC en 260 individuos sintomáticos encontrando los 3 exámenes positivos en 18,5% y los 3 simultáneamente positivos en sólo 1,6%.¹⁴

Se consideran criterios diagnósticos **confirmatorios** de laboratorio para coqueluche:

- Cultivo faríngeo (+) ya que no se detecta en portación.
- Reacción de polimerasa en cadena efectuada por un laboratorio experimentado, idealmente con amplificación del segmento que codifica para TP.
- Alza de anticuerpos específicos en 4 diluciones.
- Detección de IgA sérica anti TP.

Son **evidencia indirecta** de infección pero no

estandarizada, los siguientes criterios:

- Título de anticuerpos > percentil 99,99 respecto a controles.
- Título de anticuerpos 3 DS respecto a controles.

Manejo clínico de la coqueluche

En niños la hospitalización está recomendada bajo 3 meses de edad por el riesgo de presentar complicaciones y su letalidad (1-2%); en adultos su internación estará supeditada a factores de base: alta edad, enfermedad pulmonar crónica, estado cardiovascular, condiciones del hogar, u otra que pudiera representar un mayor riesgo de complicaciones o una especial dificultad en su manejo sintomático. En adolescentes no parece haber mayor recomendación en este aspecto. Una vez obtenidas las muestras clínicas para certificar el diagnóstico se iniciará un curso terapéutico de macrólidos con fines epidemiológicos, su instauración en el periodo de estado de la enfermedad no parece modificar mayormente el curso clínico. Se recomienda indicar macrólidos también a los contactos en riesgo de desarrollar una enfermedad severa, punto que se aborda más adelante. Esquemas de aplicación: eritromicina: 250 mg cada 6 horas o 500 mg cada 12 horas en forma indistinta, durante 7 días. En niños se recomienda etilsuccinato de eritromicina: 50-60 mg/kg/día fraccionado cada 6 a 8 horas, administrado después de las comidas, durante 7 días. Alternativas: claritromicina durante 7 días; azitromicina durante 5 días (en niños 10 mg/kg/día el primer día, 5 mg/kg/día en los 4 siguientes); cotrimoxazol en dosis habituales.

Fuente de contagio y dinámica intrafamiliar de la enfermedad

G De Serres⁷ definió acabadamente la fuente

de contagio para los diferentes grupos de edad (Tabla 2) siendo las principales el trabajo/colegio y el contacto en el hogar; en su experiencia, en 31% de los casos no se pudo precisar esta fuente, lo que podría dificultar el pretendido control de brotes mediante quimioprofilaxis. Al interior de la familia la contagiosidad es elevada a pesar del antecedente de vacunación, alcanzando una tasa de ataque secundario de 83% en la experiencia de Mertsola et al⁶; es necesario comentar que en esta casuística sólo la mitad tuvo algún síntoma.

En términos conceptuales podemos aseverar que la coqueluche se transmite por gotitas¹⁵ (requiere de un contacto estrecho, menor de 1 mt, como el que se produce al interior del hogar o en ambientes de trabajo y estudio), los niños son fuente frecuente de infección para adultos y viceversa, en este ambiente habrá infectados que desarrollarán enfermedad típica, otros serán oligosintomáticos y un grupo no despreciable tendrán una infección silenciosa. La máxima susceptibilidad está en los lactantes antes de 6 meses de edad (menor dosis de vacunas) y en adolescentes (vacunados 8 a 10 años antes).

Quimioprofilaxis

Su eficacia bacteriológica ha sido medida en grupos cerrados, con cifras de 67,5% pero con variaciones entre 0 y 100% según sea el momento de aplicación; el beneficio es nulo si se aplica en forma tardía¹⁶. Existe un importante número de individuos oligosintomáticos y asintomáticos que también son fuente de contagio- posiblemente menos que quienes tosen en abundancia- y en 30 a 50% de los casos se desconoce la fuente de contagio. Todo ello pone en duda la eficacia de una quimioprofilaxis universal para pretender el control de un brote epidémico circunscrito y mucho más, de una situación epidémica regional o nacional. Existe el agravante que tanto *Streptococcus pneumoniae* como *Streptococcus pyogenes* se adaptan prontamente a la exposición a macrólidos, hoy en la Región Metropolitana de Chile se observa resistencia a macrólidos de 20 y 10% respectivamente^{17,18}. La tendencia mundial actual y la nueva recomendación nacional para la quimioprofilaxis es limitar su indicación a personas con riesgo de enfermedad severa: lactantes bajo un año de edad, mujeres embarazadas, senescentes y, a toda edad, personas con afecciones crónicas susceptibles de agravarse si desarrollan una coqueluche sintomática. Los esquemas para la quimioprofilaxis son similares a los de tratamiento.

Vacunación de adolescentes y adultos

Si el adulto y, en cierta medida el adolescente, constituyen un reservorio para enfermar al lactante es ideal vacunarlos, como una estrategia para acabar con la enfermedad. Lamentablemente la vacuna celular aplicada en niños sobre 7 años y adultos, empleada en el pasado, se discontinuó y contraindicó por las mayores y frecuentes reacciones adversas que se observaron a esta edad¹⁹.

El surgimiento de las vacunas acelulares que han demostrado ser significativamente menos reactogénicas en lactantes, estimuló la idea de ensayarlas también en adultos y adolescentes. En diversos estudios se ha comprobado su inmunogenicidad sobre los 6 años de edad y su buena tolerancia en la serie primaria^{20,21}. ¿Serán la solución finalmente esperada para el control de la coqueluche?

Hay algunas objeciones a esta hipótesis:

- el impacto de enfermedad en adolescentes y adultos es menor en términos de morbilidad y costo social que en niños, de manera que no será fácil introducir una acción de salud pública en estas edades.
- La principal fuente de infección para los niños son quienes están en su rededor: padres, hermanos adolescentes, personal de las guarderías infantiles, mujeres púerperas y no la globalidad de la población.
- Hasta donde se conoce, la respuesta serológica a las vacunas acelulares se evanece en pocos años, se ignora qué sucede con la inmunidad celular.
- Se ha planteado adicionar la vacuna pertussis acelular a los toxoides tetánico/diftérico (dT) que se recomienda aplicar cada 10 años a los adultos o, en su defecto, a mediados de la vida ¿30-40 años? Una realidad universal es que en ningún país la cobertura con dT es satisfactoria, “colgar” la vacuna anti pertussis acelular a ellas no parece ser una estrategia eficiente.
- La revacunación con vacuna acelular en lactantes y preescolares se acompaña de una mayor reactogenicidad que la serie primaria, ¿sucederá lo mismo al revacunar adolescentes y adultos?
- Finalmente, se desconoce qué impacto benéfico tiene la vacuna acelular en la portación faríngea transitoria de *B. pertussis*, de no existir, la circulación de la bacteria continuará tanto entre vacunados como no vacunados.

En conclusión, parece más apropiado

implementar una vacunación selectiva en los grupos con mayor gravitación en la epidemiología global de la enfermedad, como antes dijéramos: los padres de lactantes, sus hermanos adolescentes, el personal de las guarderías y las mujeres púerperas. El personal de salud que atiende niños con afecciones respiratorias debiera estar incluido también entre los grupos a vacunar. Es esperable que esta estrategia tenga un mayor impacto en la morbimortalidad por coqueluche, aunque la bordetela continúe presente en la comunidad.

Siendo bien realista, el Consenso Nacional en Pertussis organizado por las autoridades sanitarias de Canadá, efectuado durante el año 2002 con la concurrencia de connotados expertos internacionales²², estableció dos metas:

- “disminuir la morbilidad y mortalidad de la enfermedad a toda edad” teniendo en consideración que: “dado el actual estado del conocimiento, es poco claro si la eliminación de la coqueluche es factible”.
- “Proteger adultos y adolescentes con una vacuna acelular que se sabe, debe inmunizar a ambos grupos”. Sin embargo, “no está claro si esta estrategia otorgará un beneficio colateral de protección a los niños.”

Resumen

La coqueluche en adultos y adolescentes ha sido invocada como uno de los factores que condicionan la persistencia de la enfermedad en comunidades con altas coberturas de vacunación. Mejores recursos de laboratorio, incluyendo serología y reacción de polimerasa en cadena, han confirmado que un número significativo de las infecciones se presentan en estos grupos de edad. Sus síntomas pueden ser tan típicos como en niños o atípicos, siendo un hecho constante la tos persistente sobre 7 a 14 días. Se revisan los criterios de laboratorio para certificar el diagnóstico, las recomendaciones actuales de tratamiento y quimioprofilaxis en contactos y se discute la factibilidad de aplicar vacuna acelular en adolescentes y adultos, su potencial impacto e indicaciones.

Bibliografía

- 1.- Silberg S, Njamkepo E, Parent du Chatelet I, Partouche H, Gueirard P, Ghasarissian Schlumberger M and Guiso N. Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage. J Infect Dis

- 2002; 186: 415-8.
- 2.- Senzilet L D, Halperin S A, Spika J S, Alagaratnam M Morris A, Smith B. Sentinel Health Unit Surveillance System Pertussis Working Group. Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. Clin Infect Dis 2001 Jun 15; 32(12): 1691-7.
- 3.- Centers for Diseases Control and Prevention. Pertussis-United States, 1997-2000. JAMA 2002 Feb 27; 287(8): 977-9.
- 4.- Tasas de incidencia de tos ferina. 1980-2002. Situación de las enfermedades de notificación obligatoria. Boletín e- vigia, 16, Feb 2003. MINSAL. Accedido 20-06-2003.
- 5.- Skowronski D M, De Serres G, MacDonald D, Wu W, Shae C, Macnabb J, Champagne S, Patrick DM, Halperin SA. The changing age and seasonal profile of pertussis in Canada. J Infect Dis 2002 ; 185 : 1448-53.
- 6.- Mertsola J, Ruuskanen O, Eerola E, Viljanen MK. Intrafamilial spread of pertussis. J Pediatr 1983 Sep; 103(3): 350-63.
- 7.- De Serres G, Shadmani R, Duval B, Boulianne N, Dery P, Douville Fradet M, Rochette L, Halperin SA. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. J Infect Dis 2000 Jul; 182(1): 174-9.
- 8.- Van der Wielen M, Van Damme P, Van ERC K, Schlegel-Haueter S, Siegrist CA. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibodies in Flandes (Belgium). Vaccine 2003; 21: 2412-7.
- 9.- Loeffelholz M J. Molecular diagnosis of Pertussis. En Symposium: The role of new diagnostic tests in clinical practice. 43th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy-ICAAC, September 14-17, 2003, Chicago, Ill.
- 10.- Programa de vigilancia de Laboratorio para el diagnóstico de *Bordetella pertussis*. Tsunekawa I Carmona C, , Maldonado A, Heitmann I, Fernández J, Rodríguez L Tsunekawa I. III Congreso de Infectología del Cono Sur y XIV Congreso Chileno de Infectología, Valdivia, 2-5 de Diciembre 1997. Resumen P5.
- 11.- Müller F M, Hoppe J E, Wirsing von König C H. Laboratory diagnosis of pertussis: State of the art in 1997. J Clin Microbiol 1997 Oct; 35(1): 2435-43.
- 12.- Sanz Moreno J C, de Ory Manchón F, y grupo de trabajo sobre tos ferina. Diagnóstico de laboratorio de tos ferina. Papel de la serología. Enf Infecc Microbiol Clin 2002; 20(5): 212-8.
- 13.- Poynten M, Hanlon M, Irwig L, Gilbert G L. Serological diagnosis of pertussis: evaluation of IgA against whole cell and specific *Bordetella* antigens as markers of recent infection. Epidemiol Infect 2002 Apr; 128(2): 161-7.
- 14.- Loeffelholz M J, Thompson C J, Long K S, Gilchrist M J R. Comparison of PCR, culture and direct fluorescent-antibody testing for detection of *Bordetella pertussis*. J Clin Microbiol 1999 Sept ; 37(9) : 2872-6
- 15.- No author. Guidelines for isolation precautions in hospitals: Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the National Center for the Infectious Diseases. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 53-80.
- 16.- Feigin R D, Cherry J D. Pertussis. En Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Feigin RA and Cherry JD, eds. Third edition. WB Saunders Philadelphia, EUA. 1994 p1208-22.
- 17.-González P. Vigilancia de la resistencia a antimicrobianos. Rev Chil Infect 2002; 19 (Supl 2): S135-S9.
- 18.- Pinto M E. Resistencia antimicrobiana en Chile hoy. Rev Chil Infect 2002; 19 (Supl 3): S213-S8.
- 19.- Edwards K M, Decker M D. Pertussis Vaccine. En Vaccines Plotkin SA and Orenstein WA, eds. Fourth

- ed. Saunders, Philadelphia, USA 2003, p 471-528.
- 20.- Turnbull F M, Heath T C, Jalaludin B B, Burgess M A, Ramalho A C. A randomized trial of two acellular pertussis vaccines (dTpa and pa) and a licensed diphtheria-tetanus vaccine (Td) in adults. *Vaccine* 2000 Nov 8; 19(6): 628-36.
- 21.- Christie C D, Garrison K M, Kiely L, Gupta R K, Heubi J, Marchant C D. A trial of acellular pertussis vaccine in hospital workers during the Cincinnati pertussis epidemic of 1993. *Clin Infect Dis* 2001 Oct 1; 33(7): 997-1003.
- 22.- National Consensus Conference on Pertussis.- Recommendations. Canada Communicable Diseases Report 2003 ; 29 Suppl 3. http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc/03vol29/29s3/29s3_2e.html. Accedido 26-06-2003.