

## TEMA PEDIÁTRICO

# Tos ferina, un problema vigente de salud pública en México. Planteamiento de la necesidad para introducir una nueva vacuna

*Shaping a new strategy against *B. pertussis*: a public health problem in Mexico*

Lorena Suárez-Idueta,<sup>1</sup> Ilse Herbas-Rocha,<sup>2</sup> César Misael Gómez-Altamirano,<sup>3</sup> Vesta Richardson-López Collada<sup>4</sup>

## RESUMEN

A pesar de la vacunación contra *B. pertussis*, se sigue reportando un gran número de muertes por tos ferina a nivel mundial. La pérdida de la inmunidad a través de los años y el incremento de la incidencia en adolescentes y adultos han sustentado el papel de estos grupos de edad en la transmisión de la enfermedad. Diversos países han implementado nuevas estrategias de vacunación con la finalidad de reducir su transmisión y significado clínico. En México, la tos ferina es un problema de salud pública vigente, y su control presenta algunos obstáculos, como la sospecha clínica fuera de la etapa del lactante, la confirmación del diagnóstico, los esquemas de vacunación tardíos o incompletos y la dificultad para limitar su transmisibilidad. La introducción de nuevas estrategias de vacunación en adolescentes y adultos, así como en las mujeres embarazadas, contribuirían al control de la enfermedad y limitarían sus complicaciones.

**Palabras clave:** tos ferina, *B. pertussis*, vacunación, vacunas, síndrome coqueluchoides.

## ABSTRACT

Despite vaccination against pertussis, there are still a large number of pertussis deaths worldwide. Waning vaccine-induced immunity and the gradual increase in reported incidence among adolescents and adults have supported the role of these age groups in the transmission. Several countries have implemented a booster vaccination in order to reduce transmission and clinical significance. Pertussis is a current public health problem in Mexico. The clinical suspicion in toddlers, adolescents and adults, delayed or incomplete vaccination series and diagnosis confirmation are the most important challenges for pertussis control. The introduction of new vaccination strategies in adults and adolescents as well as pregnant women should improve disease control.

**Key words:** Pertussis, whooping cough, *B. pertussis*, immunization, vaccines.

## INTRODUCCIÓN

Tos ferina es una enfermedad de distribución mundial<sup>1</sup> que sigue provocando un gran número de muertes, a pesar

de que la vacunación contra *B. pertussis* se inició hace más de 50 años. En 2008, la Organización Mundial de la Salud estimó 195,000 defunciones anuales atribuidas a la enfermedad. En relación al resto de las enfermedades prevenibles por vacunación, se ubica como la quinta causa de muerte en los menores de 5 años, solamente precedida por la enfermedad neumocócica, sarampión, rotavirus y las enfermedades invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo B.<sup>2-4</sup>

Es considerada una enfermedad reemergente, ya que su incidencia ha aumentado a nivel mundial, aún en países con adecuadas coberturas de vacunación.<sup>5-8</sup> Los avances en el reporte y en el diagnóstico, la pérdida de la inmunidad adquirida por la vacunación y los cambios en el genoma de *B. pertussis* son algunos de los factores a los que se atribuye el incremento de los casos. El grupo de los adolescentes ha sido el más afectado, sobre todo en países industrializados.<sup>8-11</sup>

<sup>1</sup> Especialista en Pediatría. Supervisor Médico en Área Normativa,

<sup>2</sup> Especialista en Salud Pública. Supervisor Médico en Área Normativa,

<sup>3</sup> Especialista en Infectología Pediátrica, Subdirector de Coordinación y Operación del CONAVI,

<sup>4</sup> Especialista en Pediatría, Dirección General del Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. México, D.F., México

Autor de correspondencia: Dra. Lorena Suárez Idueta  
Correo electrónico: suarezidueta@hotmail.com

Fecha de recepción: 10-02-12  
Fecha de aceptación: 18-06-12

### La dificultad para el diagnóstico

En México, la tos ferina y el síndrome coqueluchoide son enfermedades de notificación inmediata, a través del sistema de vigilancia y seguimiento epidemiológico de las enfermedades inmunoprevenibles. Este sistema tiene como objetivo primordial detectar y estudiar de forma pasiva los casos probables y su seguimiento hasta establecer el diagnóstico etiológico. Los pacientes que cumplen con las definiciones operacionales ingresan al sistema a través de notificación inmediata (local, municipal, federal) (Cuadro 1).<sup>12</sup> El diagnóstico final de tos ferina se realiza por el cuadro clínico, por laboratorio y asociación epidemiológica. La vigilancia de la mortalidad se realiza a través del Sistema Epidemiológico y Estadístico de las Defunciones (SEED).<sup>12,13</sup>

La enfermedad obedece a ciclos epidémicos cada tres a cuatro años. La incidencia basal promedio (años no epidémicos) se reporta entre 1 y 2 casos confirmados por millón de habitantes. Los períodos con mayor incidencia en los últimos 10 años han sido 2005 (3 casos/millón de habitantes) y 2009 (5 casos/millón de habitantes) (Figura 1).<sup>14</sup> La región más afectada durante el último año epidémico (2009) fue la frontera norte; durante este año se documentaron 1,959 casos sospechosos o síndrome coqueluchoide y se confirmaron 579 casos de tos ferina. Los estados de Nuevo León, Sonora y Tamaulipas presentaron las tasas de incidencia más altas: 44.5, 42.6 y 16.6/ millón de habitantes, respectivamente. Correspondieron al 62% del total de casos confirmados durante ese año en todo el país.<sup>14</sup>

La carga real de la enfermedad está subestimada, tanto por la baja sospecha diagnóstica como por el bajo porcentaje de confirmación. En nuestro país, se diagnostican 2 casos de tos ferina por cada 10 casos de síndrome coqueluchoide que se estudian. En los últimos 10 años, el porcentaje de

confirmación se ha mantenido uniforme (alrededor del 20%) (Figura 1). Las dificultades propias del diagnóstico de laboratorio por cultivo comprenden la toma inadecuada de muestra, la toma de muestra posterior al inicio de antibióticos y la toma de muestra tardía (tercera semana del inicio de la tos). A pesar de la heterogeneidad en la vigilancia epidemiológica de tos ferina a nivel mundial, las diferentes definiciones operacionales y los métodos de diagnóstico utilizados,<sup>15</sup> los porcentajes de confirmación de países como Australia,<sup>16</sup> Estados Unidos,<sup>6</sup> Canadá,<sup>17</sup> España<sup>18</sup> y Suiza<sup>19</sup> se reportan en 90%, 55%, 25.6%, 57.6% y 24.3%, respectivamente.

El grupo de edad más afectado es el de los menores de un año.<sup>14</sup> En 2009, este grupo representó el 70.4% del total de los casos reportados. En el caso de los adolescentes y los adultos, la baja sospecha clínica y el subregistro parecen explicar su baja incidencia (Figura 2).<sup>14</sup> Existe evidencia de que en México los adolescentes son un reservorio importante de la enfermedad. La encuesta seroepidemiológica realizada en 1987 muestra que la seroprevalencia de anticuerpos contra *B. pertussis* disminuye con la edad.<sup>20</sup> Tomé y colaboradores aislaron *B. pertussis* en 32.8% de los 61 adolescentes estudiados con tos crónica.<sup>21</sup> Ruiz Palacios y colaboradores encontraron una prevalencia mayor de tos ferina en adolescentes con tos crónica (5.4/1000) que la reportada de forma pasiva por nuestro sistema de vigilancia epidemiológica.<sup>22</sup>

### Estrategias de vacunación en México

En 1954 inició la aplicación de la vacuna contra difteria, tos ferina y tétanos (DPT), la cual se realizó de forma masiva hasta 1973. En 1999 se introdujo la vacuna pentavalente de células completas (DPT+HB+Hib), y desde 2007 se sustituyó por la vacuna pentavalente acelular

**Cuadro I.** Definiciones operacionales, síndrome coqueluchoide y tos ferina<sup>12</sup>

Caso probable	Persona de cualquier edad, con tos de 14 o más días de evolución y con dos o más de las siguientes características: paroxística, en accesos, espasmódica o estridor laríngeo inspiratorio y uno o más de los siguientes datos: cianosis, hemorragia (conjuntival, petequias, epistaxis), biometría hemática con leucocitosis con predominio de linfocitos o haber estado en contacto con casos similares en las últimas 2 a 4 semanas previas al inicio del padecimiento. Los menores de 3 meses pueden manifestarse sólo como episodios de apnea o cianosis
Caso confirmado	Todo caso probable que tenga aislamiento de <i>B. pertussis</i> (Bp) ya sea por cultivo o PCR, o si el contacto, conviviente o persona con asociación epidemiológica presenta aislamiento de Bp
Caso de tos ferina clínica	Todo caso probable que no cuenta con muestra, independientemente de sus cinco contactos
Portador asintomático	Toda persona sin signos o síntomas de enfermedad respiratoria a quien se tomó muestras por tener AE con un caso probable o confirmado y su resultado sea positivo a Bp

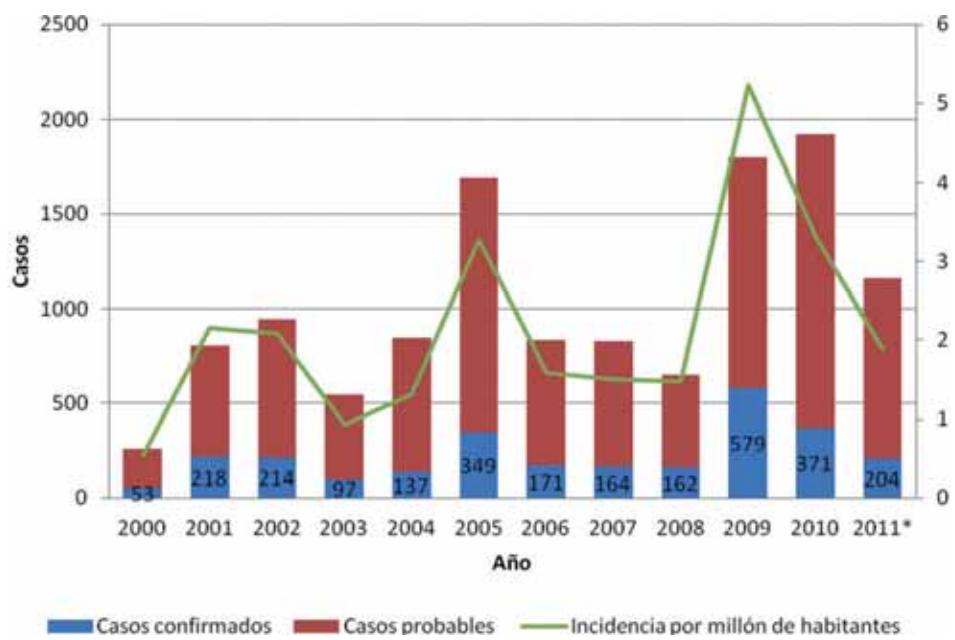


Figura 1. Casos probables, confirmados e incidencia de tos ferina, México, 1995-2011.<sup>14</sup>

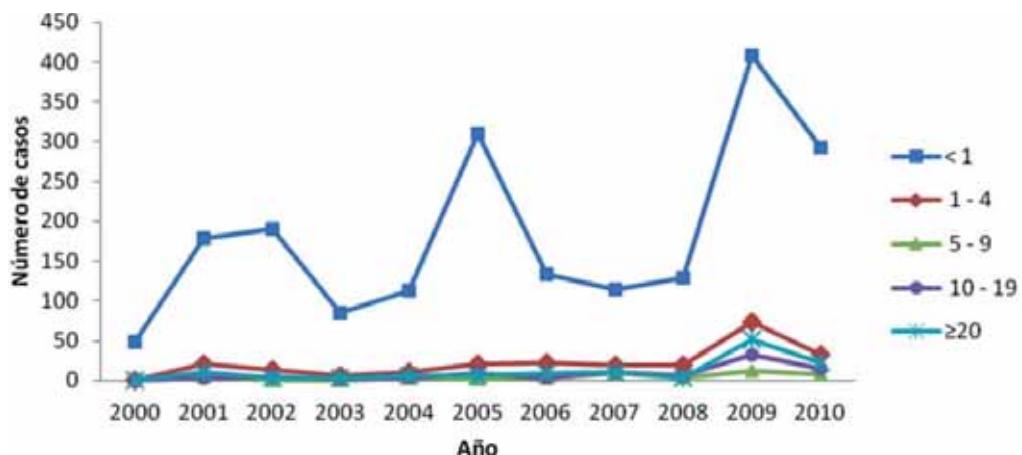


Figura 2. Distribución por edad de casos confirmados de tos ferina, México, 2000-2010.<sup>14</sup>

(DPaT/VIP+Hib). El esquema actual de vacunación está dirigido únicamente a los lactantes y preescolares y comprende la aplicación de vacuna pentavalente acelular (DPaT/VIP+Hib) a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad y reforzamiento con DPT a los 4 años de edad.<sup>23</sup> A partir del 2009, posterior al brote de los estados fronterizos del norte de nuestro país y por el beneficio de disminuir oportunidades perdidas de vacunación, el Consejo Nacional de Vacunación (CONAV), órgano coordinador de las políticas

públicas en materia de vacunación, aprobó la aplicación temporal del esquema acelerado de vacunación a las 6 semanas, 3, 4 y 18 meses con pentavalente acelular y refuerzo con DPT en la etapa preescolar a los 4 años de edad, con el objetivo de proteger lo más tempranamente posible a los menores de 6 meses, especialmente en los estados con brotes recientes.

Las coberturas de vacunación contra *B. pertussis* en el grupo de un año de edad se han incrementado en nuestro

país a través de los años. Según la Encuesta Nacional de Vacunación de 1990, la cobertura nacional de vacunación con DPT3 en el grupo de un año de edad era del 53%, y hacia 2008 la cobertura estimada se reportó en 96%, lo que representa un incremento del 46% con respecto a 1990.<sup>24,25</sup> Desde 1991, la cobertura nacional con dichos inmunógenos se ha mantenido cercana a 90% al año de edad;<sup>24,25</sup> sin embargo, la dificultad primordial ha sido la aplicación tardía de la serie de inmunógenos. Según la Encuesta Nacional de Cobertura de Vacunación (ENCOVA) realizada entre los meses de abril y junio de 2010 por el Instituto Nacional de Salud Pública, entre niños menores de 2 años con cartilla de vacunación, la cobertura con pentavalente acelular en el grupo de  $\leq 2$  años fue 90.8%; sin embargo, disminuyó a 70% en el grupo de < 1 año y hasta 65% en las cohortes de 2 y 4 meses,<sup>26</sup> lo que representa una vacunación retrasada. La efectividad de la vacuna (EV) contra *B. pertussis* aumenta paulatinamente conforme se completa la serie inicial de inmunógenos en los lactantes. Bisgard y colaboradores<sup>27</sup> reportaron una EV para prevenir la enfermedad apenas del 50.5% (IC95% 71.1-86.3) tras la primera dosis de vacuna, que aumenta al 80% (IC95% 41.3-93.2), 93.3% (IC95% 83.1-97.4) y 95.1% (IC95% 85.1-98.4) con dos, tres y cuatro dosis, respectivamente (Figura 3). De igual forma, Juretzo y colaboradores<sup>28</sup> describieron una EV para prevenir hospitalizaciones por la enfermedad del 68.7% (IC95% 46.3-81.7), 91.8% (IC95% 84.7-95.7) y 99.8% (IC95% 98.3-100), posterior al esquema con una, dos y tres dosis, respectivamente. En este sentido, los lactantes menores de 3 meses vacunados oportunamente con una dosis de biológico (efectividad de la vacuna del 50.5%), aquellos con esquemas tardíos o incompletos (vacunados tardíamente) y los menores de 6 semanas que no son candidatos a iniciar la vacunación (programáticamente no prevenibles) son la población más vulnerable a adquirir la enfermedad, sus complicaciones y morir.<sup>22,23</sup> Durante el 2009, se confirmaron 32 defunciones por tos ferina y se asociaron 44 (síndrome coqueluchoide). El total de defunciones se presentó en menores de un año de edad y el 85% se concentró en los menores de 3 meses.

La duración de la inmunidad posterior al esquema completo contra *B. pertussis* disminuye paulatinamente a través de los años; se ha descrito que dura entre 4 a 12 años,<sup>29-36</sup> sin haber aparentemente diferencias significativas entre la vacuna de células completas y la acelular.<sup>31</sup> Teóricamente, en México, la vacunación ha permitido mantener inmu-

nes a las cohortes de lactantes, preescolares y escolares mediante la inmunización sistemática desde 1973. Sin embargo, los adolescentes y adultos que pierden la inmunidad son portadores, contraen la enfermedad<sup>4,11</sup> o son transmisores de la enfermedad a los lactantes,<sup>37,38</sup> además de que no se sospecha ni diagnostica en ellos la enfermedad. En el estudio de contactos de lactantes enfermos menores de 6 meses se ha logrado identificar a los miembros de la familia como la fuente de transmisión de 43 a 80% de los casos.<sup>38-42</sup>

#### **Estrategias actuales de Prevención.**

En el año 2005, el biológico con toxoide tetánico, diftérico y pertussis acelular (Tdap) fue regulado en los Estados Unidos para su uso en adolescentes y adultos; la composición es similar a la vacuna DTaP pediátrica, pero con una menor concentración de antígenos.<sup>43</sup> Ward y colaboradores la describieron como una vacuna segura con una eficacia del 92% (IC 95% 32-99%).<sup>44</sup> El seguimiento a 5 años en adolescentes posterior al refuerzo con Tdap ha mostrado una respuesta adecuada, tanto en la inmunidad humoral como en la mediada por células.<sup>45</sup>

Tanto la Iniciativa Global de Pertussis,<sup>15,46</sup> como el Comité Asesor en Vacunas de los Estados Unidos de América (ACIP, por sus siglas en inglés)<sup>47</sup> han recomendado un refuerzo con Tdap en adolescentes y adultos, así como la vacunación en el personal de Salud y mujeres embarazadas, sustentada en la pérdida de la inmunidad adquirida mediante la vacunación específica en estos grupos de edad, el incremento en su incidencia,<sup>10-12,31</sup> su papel en la transmisión de la enfermedad<sup>37,38</sup> y como medida potencial para reducir la morbilidad, principalmente en lactantes.<sup>48</sup> Países como Estados Unidos, Canadá, Australia, Francia, Costa Rica, Argentina han reconocido e implementado estas nuevas estrategias de vacunación a sus esquemas.<sup>8,49</sup>

La introducción de Tdap como refuerzo en la población adolescente ha demostrado ser eficaz para reducir la incidencia de tos ferina en este grupo de edad. Kandola y colaboradores evaluaron el impacto de la introducción de Tdap en adolescentes de 14 a 16 años, encontrando una incidencia de tos ferina antes de la introducción de la vacuna de 18/100,000 habitantes comparada con 0.2/100,000 habitantes posterior a su introducción.<sup>50</sup> Quinn y colaboradores demostraron el impacto de la vacunación con Tdap en población adolescente en la reducción de los casos

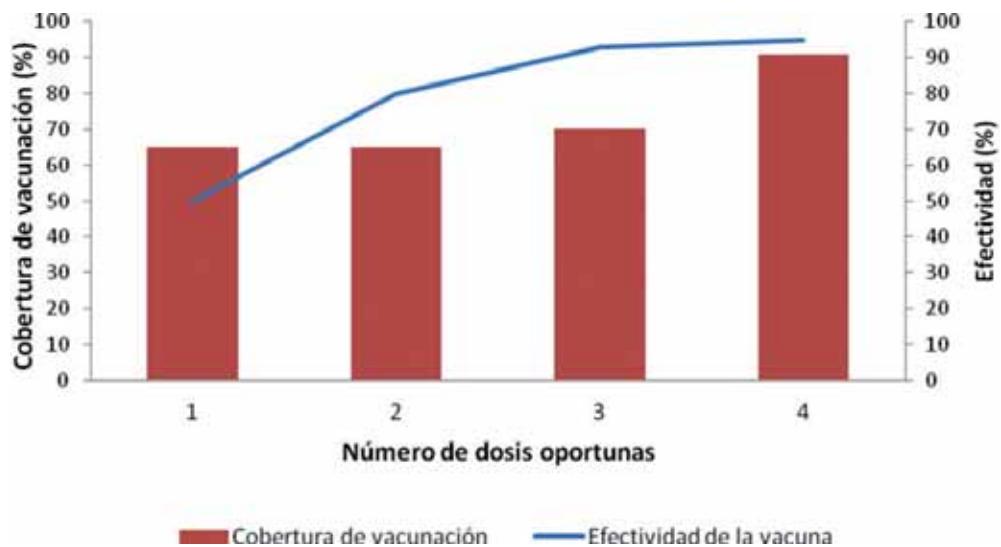


Figura 3. Cobertura de vacunación con pentavalente acelular en México y efectividad de la vacuna.<sup>26,27</sup>

notificados de tos ferina en el grupo de los adolescentes y en los menores de 6 meses de edad.<sup>16</sup>

Por su parte, la vacunación en el embarazo está orientada a brindar protección específica a los lactantes susceptibles antes del inicio del esquema de vacunación habitual,<sup>51</sup> con la aplicación de biológicos a las mujeres embarazadas, consideradas en su mayoría población cautiva en la consulta prenatal. Las encuestas serológicas reportan que solo 14-34% de las mujeres embarazadas tienen anticuerpos contra *B. pertussis*.<sup>51,52</sup> Diversos estudios han fundamentado el paso de anticuerpos maternos tipo IgG a través de la placenta,<sup>53-55</sup> así como el incremento de anticuerpos específicos en sangre de cordón de madres vacunadas con respecto a las no vacunadas.<sup>53,54</sup> La vida media de los anticuerpos maternos ha sido estimada en 6 semanas<sup>55</sup> y estos no parecen interferir con la respuesta inmunológica a la serie primaria de vacunación contra tos ferina cuando se administra vacuna acelular a los lactantes.<sup>55</sup> La efectividad de la vacunación con Tdap en el embarazo para prevenir la enfermedad en los lactantes no ha sido bien establecida; sin embargo, los anticuerpos maternos contra *B. pertussis* confieren protección y modifican la severidad de la enfermedad en los lactantes.<sup>56,57</sup>

En el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA) reconocemos la importancia de que las Entidades Federativas mantengan por arriba de 95% el porcentaje de cobertura con pentavalente

acelular, así como garantizar la vacunación oportuna de las primeras dosis de biológicos a la población menor de 6 meses mediante el esquema acelerado de vacunación. Con la finalidad de fortalecer la campaña permanente de vacunación e invitar a la población a que acuda oportunamente a la unidad de salud más cercana a demandar la vacunación, a partir de 2010 el CeNSIA inició una importante campaña de comunicación social masiva en forma original, interactiva y eficiente a través de *marketing* móvil, vinculación con el sector privado y organizaciones no gubernamentales. Gracias a los productores de pañales se distribuyeron más de 36 millones de pañales con el logo de “Vacúname a tiempo”, se produjeron 1 millón de collares para adherirlos a los productos para bebé, se capacitaron más de 400 hospitales con un alcance de más de 7,000 enfermeras, así como difusión a través de folletos y posters en hospitales. Sin embargo, es evidente que la vacunación eficaz a los lactantes y preescolares no será una medida suficiente para controlar la enfermedad. Es necesario implementar nuevas estrategias de vacunación en la población adolescente y adulta, como estrategia para reducir la transmisión a los menores de 6 meses y la morbilidad por la enfermedad en este grupo de edad.

En México, tos ferina es aún un problema importante de salud pública, el cual se presenta como en otros países, a pesar de contar con buenas coberturas de vacunación. Los principales obstáculos para su control han sido la

subestimación de la carga real de la enfermedad, el bajo porcentaje de confirmación, la pobre sospecha diagnóstica en adolescentes y adultos, la baja efectividad del antígeno, los esquemas de vacunación tardíos o incompletos y la pérdida de la inmunidad adquirida por la vacunación a través de los años. En la actualidad, siguen existiendo en nuestro país brotes importantes, y su principal trascendencia radica en el impacto a los menores de un año, que corren el riesgo de morir o de quedar con secuelas neurológicas.

Las estrategias para control de la enfermedad deben estar encaminadas a mejorar los métodos diagnósticos, así como sensibilizar a los médicos clínicos de su diagnóstico en lactantes, adolescentes y adultos. Mantener las coberturas de vacunación por arriba del 95% en población menor de 5 años mantendrá inmunes a los escolares y evitará la transmisión por este grupo de edad. La difusión y sensibilización de los padres para que acudan a las unidades de salud a demandar los biológicos desde las 6 semanas de vida será una pieza fundamental para el control de la enfermedad.

Sin embargo, además de utilizar el esquema acelerado para vacunación temprana, es necesario proteger a los lactantes menores de 6 meses, al reducir la fuente de contagio de *B. pertussis*, desde un familiar cercano portador o enfermo. La única forma de evitar portadores o casos entre los adolescentes y adultos es vacunarlos con un refuerzo.

## REFERENCIAS

- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, Larry K. Pickering. Red Book: Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas para 2003. México: Intersistemas; 2004. pp. 586-588.
- World Health Organization. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine preventable deaths and the global immunization vision and strategy, 2006-2015. MMWR 2006;55:511-515. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5518a4.htm>.
- Plotkin S. Aims, scope and findings of the global pertussis initiative. Pediatr Infect Dis J 2005;24(suppl 5):S5-S6.
- World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2010;85:385-400. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2010/wer8540.pdf>.
- Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. Paediatr Respir Rev 2008;9:201-211; quiz 211-212. Disponible en: <http://www.sepeap.org/archivos/pdf/10885.pdf>.
- Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, Bisgard KM, Tate JE, Murphy TV. Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999. JAMA 2003;290:2968-2975.
- Mooi FR, van Loo IH, King AJ. Adaptation of *Bordetella pertussis* to vaccination: a cause for its reemergence? Emerg Infect Dis 2001;7(3 suppl):526-528.
- Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. Pediatr Infect Dis J 2005;24(suppl 5):S10-S18.
- Singh M, Lingappan K. Whooping cough: the current scene. Chest 2006;130:1547-1553.
- Halperin SA. Pertussis immunization for adolescents: what are we waiting for? Can J Infect Dis. 2001;12:74-76.
- Edwards KM. Overview of pertussis: focus on epidemiology, sources of infection, and long term protection after infant vaccination. Pediatr Infect Dis J 2005;24(suppl 6):S104-S108.
- Dirección General de Epidemiología. Manuales Simplificados Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Secretaría de Salud. México; 2005.
- Dirección General de Epidemiología. Programa de Acción Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica SINAVE. Secretaría de Salud. México; 2001.
- Anuarios de morbilidad. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud.
- Guiso N, Wirsing von König CH, Forsyth K, Tan T, Plotkin SA. The Global Pertussis Initiative: report from a round table meeting to discuss the epidemiology and detection of pertussis, Paris, France, 11-12 January 2010. Vaccine 2011;29:1115-1121.
- Quinn HE, McIntyre PB. The impact of adolescent pertussis immunization, 2004-2009: lessons from Australia. Bull World Health Organ 2011;89:666-674.
- Rivest P, Richer F, Bédard L. Difficulties associated with pertussis surveillance. Can Commun Dis Rep 2004;30:29-33,36.
- Crespo I, Cardeñosa N, Godoy P, Carmona G, Sala MR, et al. Epidemiology of pertussis in a country with high vaccination coverage. Vaccine 2011;29:4244-4248.
- Wymann MN, Richard JL, Vidondo B, Heininger U. Prospective pertussis surveillance in Switzerland, 1991-2006. Vaccine 2011;29:2058-2065.
- Sapián-López LA, Valdespino JL, Salvatierra B, Tapia-Conyer R, Gutiérrez G, Maceo J, et al. Seroepidemiology of whooping cough in Mexico. Salud Pública Mex 1992;34:177-185.
- Sandoval PT, Arreola L del P, Quechol GR, Gallardo HG. *Bordetella pertussis* in adolescent students in Mexico City. Rev Saude Pública 2008;42:679-683.
- Ruiz Palacios, et al. A prospective cohort study of pertussis in adolescents attending middle school in Mexico City (ICAAC 2010). Datos no publicados.
- Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. Manual de Vacunación 2008-2009. Secretaría de Salud. México; 2008.
- Organización Mundial de la Salud. Estadísticas Sanitarias Mundiales; 2010. Disponible en: [http://www.who.int/whosis/whostat/ES\\_WHS10\\_Full.pdf](http://www.who.int/whosis/whostat/ES_WHS10_Full.pdf)
- WHO/UNICEF. Regional Global Coverage; 2010. Disponible en: [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/routine/immunization\\_coverage/en/index4.html](http://www.who.int/immunization_monitoring/routine/immunization_coverage/en/index4.html)
- Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Cobertura de Vacunación. Informe Final de Resultados. México; 2010.
- Bisgard KM, Rhodes P, Connelly BL, Bi D, Hahn C, Patrick S, et al. Pertussis vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age in the United States, 1998-2001. Pediatrics 2005;116:e285-e294.

28. Juretzko P, von Kries R, Hermann M, Wirsing von König CH, Weil J, Giani G. Effectiveness of acellular pertussis vaccine assessed by hospital-based active surveillance in Germany. *Clin Infect Dis* 2002;35:162-167.
29. Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A, CiofidegliAtti ML, et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics* 2001;108:e81.
30. Gustafsson L, Hessel L, Storsaeter J, Olin P. Long-term follow-up of Swedish children vaccinated with acellular pertussis vaccines at 3, 5, and 12 months of age indicates the need for a booster dose at 5 to 7 years of age. *Pediatrics* 2006;118:978-984.
31. 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(suppl 5):S58-S61.
32. Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:612-614.
33. Ramsay ME, Farrington CP, Miller E. Age-specific efficacy of pertussis vaccine during epidemic and non-epidemic periods. *Epidemiol Infect* 1993;111:41-48.
34. Van Buynder PG, Owen D, Vurdien JE, Andrews NJ, Matthews RC, Miller E. *Bordetella pertussis* surveillance in England and Wales: 1995-7. *Epidemiol Infect* 1999;123:403-411.
35. Tindberg Y, Blennow M, Granström M. A ten year follow-up after immunization with a two component acellular pertussis vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:361-365.
36. Lugauer S, Heininger U, Cherry JD, Stehr K. Long-term clinical effectiveness of an acellular pertussis component vaccine and a whole cell pertussis component vaccine. *Eur J Pediatr* 2002;161:142-146.
37. Kowalzik F, Barbosa AP, Fernandes VR, Carvalho PR, Avila-Aguero ML, et al. Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:238-242.
38. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret DD, Gaudelus J, Gerber M, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:293-299.
39. Bisgard KM, Pascual FB, Ehrmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:985-989.
40. Deen JL, Mink CA, Cherry JD, Christenson PD, Pineda EF, Lewis K, et al. Household contact study of *Bordetella pertussis* infections. *Clin Infect Dis* 1995;21:1211-1219.
41. Elliott E, McIntyre P, Ridley G, Morris A, Massie J, McEnery J, et al. National study of infants hospitalized with pertussis in the acellular vaccine era. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:246-252.
42. Perret C, Viviani T, Peña A, Abarca K, Ferrés M. Source of infection in young infants hospitalized with *Bordetella pertussis*. *Rev Med Chil* 2011;139:448-454.
43. Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, Brown KH, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-3):1-34.
44. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Lee H, Treanor J, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005;353:1555-1563.
45. Edelman K, He Q, Mäkinen J, Sahlberg A, Haanperä M, Schuerman L, et al. Immunity to pertussis 5 years after booster immunization during adolescence. *Clin Infect Dis* 2007;44:1271-1277.
46. Ulloa-Gutiérrez R, Hozbor D, Avila-Aguero ML, Caro J, Wirsing von König CH, Tan T, et al. The global pertussis initiative: meeting report from the Regional Latin America Meeting, Costa Rica, 5-6 December, 2008. *Hum Vaccin* 2010;6:876-880.
47. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *CDC* 2011;60:1424-1426. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6041a4.htm>
48. Wood N, Quinn HE, McIntyre P, Elliott E. Pertussis in infants: preventing deaths and hospitalizations in the very young. *J Paediatr Child Health* 2008;44:161-165.
49. Ulloa-Gutiérrez R. Estrategias actuales de vacunación contra tos ferina en niños y adultos. *Acta Pediátrica Costarricense* 2009;20:81-87.
50. Kandola K, Lea A, White W, Santos M. A comparison of pertussis rates in the Northwest Territories: pre- and postacellular pertussis vaccine introduction in children and adolescents. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16:271-274.
51. Mooi FR, de Greeff SC. The case for maternal vaccination against pertussis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:614-624.
52. Shakib JH, Ralston S, Raissy HH, Stoddard GJ, Edwards KM, Byington CL. Pertussis antibodies in postpartum women and their newborns. *J Perinatol* 2010;30:93-97.
53. Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:e1-e5.
54. Leuridan E, Hens N, Peeters N, de Witte L, Van der Meeren O, Van Damme P. Effect of a pre-pregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:608-610.
55. Van Savage J, Decker MD, Edwards KM, Sell SH, Karzon DT. Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response. *J Infect Dis* 1990;161:487-492.
56. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Keitel W, Edwards K, et al. *Bordetella pertussis* infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT). *Clin Infect Dis* 2006;43:151-157.
57. Van Rie A, Wendelboe AM, Englund JA. Role of maternal pertussis antibodies in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(5 suppl):S62-S65.