

Tosferina maligna: reporte de caso y revisión de la bibliografía

Malignant Pertussis: Case Report and Literature Review

Armando Quero-Hernández^{1,2}

Rubén Martín Álvarez-Solís^{2,3}

Ulises Reyes- Gómez³

Jorge Chuck-Sepúlveda^{2, 4}

Alejandro Quero-Estrada³

Katy Lizeth Reyes-Hernández⁴

Martín Guerrero-Becerra^{2,5}

Norma Cipatli Ayuzo-del Valle^{2,6}

Édgar Samuel Aguilar-Figueroa⁴

Gerardo López-Cruz ⁴

1. Adscrito al Servicio de Escolares de la División de Pediatría del Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso", Oaxaca, México.

2. Titular de la Academia Mexicana de Pediatría (ACAMEXPED).

3. Adscrito del Hospital de Alta Especialidad de la Niñez "Dr. Rodolfo Nieto Padrón", Villahermosa, Tabasco.

4. Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí, México.

5. Jefe del Departamento de Infectología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara.

6. Instituto de Pediatría, Hospital Zambrano Hellion del Tecnológico de Monterrey (TEC), N. L., México.

Responsable de correspondencia: Dr. Armando Quero Hernández. Dirección: Calzada Porfirio Díaz, núm. 400, Col. Reforma, C. P. 68040, Oaxaca de Juárez, Oaxaca. Correo electrónico: hgquero95@yahoo.com.mx y/o reyes_gu@yahoo.com

RESUMEN

La tosferina es una enfermedad infectocontagiosa que afecta principalmente a la población pediátrica, con mayor gravedad en lactantes menores de un año. La forma maligna se presenta por lo común en menores de 3 meses y se caracteriza por hiperleucocitosis, linfocitosis, taquicardia persistente e hipertensión arterial pulmonar. El presente caso clínico trata de un lactante femenino de 1 mes y 25 días de edad, con 30 días de evolución de paroxismos de tos cianógena. Fue multitratada en un servicio médico privado y más tarde ingresó a nuestra institución por dificultad respiratoria, saturación de oxígeno de 85 %, taquicardia, leucocitosis e hipertensión pulmonar. Recibió soporte con ventilación mecánica, hidratación, claritromicina y sildenafil. Egresó 27 días después con mejoría clínica.

La prevención mediante vacunación es fundamental y debe implementarse en diversos niveles: durante el embarazo, en lactantes, adolescentes, cuidadores de lactantes y personal de salud. Es necesaria la conformación de grupos de trabajo para establecer pautas estandarizadas en el manejo de la hiperleucocitosis

y la hipertensión pulmonar asociadas a la tosferina maligna.

Palabras clave: tosferina maligna, hiperleucocitosis, hipertensión pulmonar, tratamiento.

ABSTRACT

Pertussis is an infectious disease that primarily affects the pediatric population, with increased severity in infants under one year of age. The malignant form typically occurs in children under 3 months, presenting with hyperleukocytosis, lymphocytosis, persistent tachycardia, and pulmonary arterial hypertension. The present

clinical case is a 1-month-and-25-day-old female infant presented with a 30-day history of cyanotic coughing paroxysms. She received multiple treatments in a private medical setting and was admitted to our institution with respiratory distress, oxygen saturation of 85%, tachycardia, leukocytosis, and pulmonary hypertension. She was managed with mechanical ventilation, hydration, clarithromycin, and sildenafil. The patient was discharged 27 days later with clinical improvement.

Prevention through vaccination is essential and should target multiple levels: during pregnancy, infancy, adolescence, among infant caregivers, and healthcare personnel. The formation of working groups is necessary to develop standardized management guidelines for hyperleukocytosis and pulmonary hypertension in malignant pertussis.

Keywords: Malignant pertussis, Hyperleukocytosis, Pulmonary hypertension, Treatment.

INTRODUCCIÓN

La tosferina es una enfermedad respiratoria infecto-contagiosa que afecta predominantemente a la población pediátrica y con mayor gravedad a los menores de un año, con alto riesgo de morbilidad y mortalidad. Es prevenible por vacunación.

El agente causal es la *Bordetella pertussis*, coco bacilo gram negativo, con tropismo por las células ciliadas de la nasofaringe y árbol traqueobronquial. Expresa diversas toxinas: citotoxina traqueal (CT), toxina de adenilciclase (TAC), toxina pertusis (TP), endotoxina, toxina dermonecrotica y las proteínas autotransportadoras clásicas, así como las siguientes moléculas de adhesión: hemaglutinina filamentosa (HF), pertactina,

factor de colonización traqueal y los aglutinógenos tipos 1,2,3 responsables de los tres serotipos de la Bordetella p. El reservorio exclusivo es el humano.^{1-3.} Actualmente, se está observando un incremento en los casos de tosferina a nivel global, y en la región de las Américas está ocurriendo la misma tendencia ascendente. En el 2012, se registró el último pico, con 72 328 casos. Fue a partir del 2023 que inició un aumento a 4139 casos y el año pasado concluyó con 43 751.⁴ La tosferina puede ser grave y mortal, sobre todo en los menores de 1 año de edad, quienes además de la tos paroxística, presentan hiperleucocitosis (definida así cuando la cifra de leucocitos supera los 50 000/ μ l), con linfocitosis, y se considera que representan un factor pronóstico independiente de muerte, principalmente cuando la cifra de leucocitos supera los 100 000/ μ l.⁵ Existen diversos reportes que definen como “tosferina maligna” a aquella que se da en grupo de lactantes menores de seis meses de edad con diagnóstico de tosferina, y en quienes presentan taquicardia persistente (mayor de 180 latidos por minuto), dificultad respiratoria, por lo común debido a neumonía y/o atelectasia, hipoxemia refractaria, hiperleucocitosis e hipertensión arterial pulmonar, choque cardiogénico, y pueden complicar con falla orgánica múltiple.^{6,7} La relevancia del caso se debe al contexto actual del brote de la enfermedad a pesar de la inmunización y en la falta de un consenso para el tratamiento de sus complicaciones. El objetivo del presente trabajo es revisar la literatura relacionada con la fisiopatología de la tosferina en los menores de 3 meses de edad y su tratamiento, a propósito de un caso diagnosticado en nuestra institución.

Caso clínico

Femenina de 1 mes 25 días de vida, producto de la tercera gestación, de madre de 37 años de edad con adecuado control prenatal, de un embarazo normal, fue medicada solo con hematínicos, inmunizada en el segundo trimestre del embarazo con TDPa. Nació por cesárea iterativa, con peso al nacer de 3.2 kg, longitud 50 cm, APGAR 8-9, Capurro 38 semanas de gestación. Recibió su dosis de vitamina K y aplicación de BCG al nacer. Fue alimentada al seno materno a libre demanda. Sin ningún antecedente personal patológico. El padecimiento actual lo inició a los 21 días de nacida con fiebre de 38 °C, tos seca e irritabilidad; acudió a valoración médica en su unidad de adscripción en diversas ocasiones, donde se le prescribieron múltiples antibióticos y antivirales sin lograr mejoría. Se agregó dificultad respiratoria e ingresó a nuestra institución. A la exploración física presentó temperatura 38 °C, frecuencia cardiaca de 180 latidos por minuto (LPM), tensión arterial (TA) 83/59, PMA68 mmHg. Irritable, normocéfala, hidratada, tórax de forma normal, con datos de dificultad respiratoria: tiraje intercostal, disociación toracoabdominal, sibilancias bilaterales y saturación 85 % durante los accesos de tos cianozante. El abdomen era blando, depresible, hígado palpable a 3 cm debajo del reborde costal derecho. Adecuada peristalsis, fenotipo femenina, extremidades íntegras. Tele de tórax con horizontalización de arcos costales, abatimiento de ambos hemidiafragmas y reforzamiento bronquial. Citometría hemática (CT): Hb 11.5gr/dl, VCM 97fl, HCM 31.7pcgr, leucocitos 45,590/ μ l, linfocitos 57 %, neutrófilos 35.2 % con cuentas absolutas de 26,090

CTH	Hb(gr/dl)	Leucocitos (mm3)	Linfocitos (mm3)	Neutrófilos (mm3)	Índice L/N	Plaquetas (mm3)
18/05/25	11.5	45,590	26,090	16,040	1.6	591,000
21/05/25	9.7	43,690	21,630	18,350	1.1	588,000
23/05/25	9.4	59,840	24,320	27,090	0.8	673,000
24/05/25	8.8	71,170	29,310	32,360	0.9	713,000
26/05/25	9.3	59,270	25,550	26,080	0.9	723,000
28/05/25	9.5	63,440	19,350	34,860	0.5	421,000
29/05/25	9.6	67,540	17,270	35,680	0.4	257,000
30/05/25	8.8	57,070	15,550	31,140	0.4	228,000
01/06/25	8.9	46,310	12,340	26,960	0.4	198,000
3/06/25	10	36320	6550	25730	0.25	161000
6/06/25	7.6	33,230	5700	19250		443000

Cuadro 1. Seguimiento de los valores de la citometría hemática y del cálculo del índice linfocitos/neutrófilos.



Figura 1. Tasa de incidencia de niños no vacunados en Latinoamérica y el Caribe. Fuente: tomado del Documento de Expertos. Consorcio de Salud Global, Departamento de Salud Global, Escuela Robert Stempel de Salud Pública y Trabajo Social; 3 de mayo de 2023.

μl/, 16,040/ μl respectivamente, plaquetas 591,000/ μl y el índice linfocitos/neutrófilos (ILN) 1.6. En el cuadro 1 se describe la evolución de los valores de la citometría hemática y del ILN.

Química sanguínea: glicemia 73mg/dl, creatinina 0.3mg/dl, BUN 8mg/dl, urea 17.2mg/dl, ácido úrico 3.5mg/dl, proteínas totales 5.5gr/dl, albúmina 3.6gr/dl, aspartato aminotransferasa 35 UI/L, alanino aminotransferasa 17 UI/L, sodio 139 mEq/L, K 4.7 mEq/L, calcio 9.7mg/dl.

Perfil viral: antígeno SARS-COV 2 negativo, virus sincitial respiratorio negativo, antígeno influenza A y B negativos.

PCR en tiempo real del exudado nasofaríngeo positivo para *Bordetella pertussis*, negativo a *B. parapertussis* y *B. holmesii*.

Inició su tratamiento con claritromicina desde su ingreso, con aporte de oxígeno a través de puntas nasales y dropropizina, persistió con la tos de accesos frecuentes, cianozante, emetizante, desaturando hasta 85 % durante la crisis tusígena. En el cuarto día de su estancia, presentó crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas: se documentó hiponatremia de 123 mEq/L, hipocalcemia 8.5mg/dl y deterioro respiratorio, por ende, requirió soporte ventilatorio asistido-controlado con presión inspiratoria de 25, PEEP de 5, FiO2 60 %, así como corrección de estos electrolitos. La frecuencia cardíaca en los primeros tres días de estancia oscilaba entre 190-250 LPM. La evaluación cardiológica describe situs solitus, ritmo sinusal, eje QRS 120°, eje de P 45°, P-R 0.05, QRS 0.8, foramen oval permeable de 1.6 mm, hipertensión arterial pulmonar de 71 mmHg se inició con sildenafil 1mg/kg/día. 12 días después del sildenafil tuvo presión arterial pul-

monar de 35mmHg. Fue egresada 27 días después de su ingreso, con adecuada función respiratoria, con sildenafil y una presión arterial pulmonar de 30mmHg.

DISCUSIÓN

Desde las primeras descripciones de la tosferina, que datan a finales del siglo XIX, cuando además de la tos paroxística y su estridor inspiratorio característico, identificaron la asociación de leucocitosis y linfocitosis. Asimismo, observaron también que en los lactantes menores de un año esta alteración hematológica fue más pronunciada y postularon que pudiera tener significado pronóstico adverso, sobre todo cuando los leucocitos superan los 100,000/ μl durante la fase paroxística⁷ y con frecuencia complican con falla orgánica múltiple.^{8,9}

Actualmente, a nivel mundial se está registrando un incremento en la incidencia de tosferina, posiblemente debido a cambios antigénicos de la *Bordetella p.*, la transición en la forma de transmisión epidémica de adulto a niño, descenso de los niveles séricos de anticuerpos inducidos por la vacuna o la enfermedad a través de los años, escasa cobertura de inmunización a grupos vulnerables: adolescentes, embarazadas y lactantes. El Observatorio de la Salud Global de la OMS reporta un descenso de la cobertura global con vacuna DPT de 5 a 10 % entre el año 2019 y 2021 y estima que 1.8 millones de niños en Latinoamérica no recibieron ninguna dosis. En la figura 1 se puede apreciar el aumento progresivo de las tasas de incidencia de población latinoamericana no vacunada; se observa lo correspondiente para México, cuya tasa de incidencia era en el 2010 de 91 casos por 1000 menores de 1 año a una incidencia de 551 para el 2020.¹⁰

En México, la tasa de incidencia de la tosferina se mantuvo estable con 0.6-0.8 casos por 100 000/año, y en estos primeros cinco meses del 2025 se tiene una incidencia de 0.73 (978 casos). La mortalidad en menores de un año siempre ha sido alta y en nuestro país, hasta la 20ª semana epidemiológica del 2025, han notificado 51 defunciones por tosferina. Todos menores de 1 año de edad y el 94 % lo representa menores de 6 meses de edad, con discreto predominio en mujeres (63 %).¹⁰

El caso aquí descrito presentó un curso clínico severo: a su ingreso con tos paroxística, febril, leucocitosis de 45,000/ μ l con cifras absolutas de linfocitos 26,090/ μ l y neutrófilos absolutos 16,040/ μ l, con dificultad respiratoria progresiva que ameritó manejo ventilatorio asisto-controlado y con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar de 71 mmHg.

La serie continua de eventos a partir de la leucocitosis con linfocitosis en la tosferina, descrita como una característica clásica desde los primeros casos reportados de tosferina, tal como la demuestran algunos estudios, fue resultado de la acción combinada de una serie de factores de virulencia de la *B. pertusis* que interactuaron sobre los neutrófilos y linfocitos, alterando las funciones de desregulación de la señalización celular, consumo de ATP celular, formación de poros (TAC, TP), desregulación de las defensas inmunitarias del huésped, adhesión (HF, pertactina) y activación de la inmunodefensa (lipoligosacárido, CT). La toxina de la adenilato ciclasa (TAC), cuando es liberada por la *Bordetella transloca* la membrana plasmática de la célula huésped y genera niveles altos de AMPc intracelular, lo que inhibe el estallido oxidativo de los neutrófilos e inhibe con ello la fagocitosis, quimiotaxis y apoptosis de los neutrófilos, la HF se une a las bacterias y favorece la concentración local de la TAC, potenciando la acción de esta toxina. Mientras que TP inhibe la activación de neutrófilos a través de la IL-8, así como alteraciones en la desgranulación, cambios esqueléticos e inhibición de la apoptosis.¹¹

La hipertensión arterial pulmonar, variable clínica presente en la tosferina grave, sobre todo en lactantes menores de 6 meses de edad, se informó por primera vez en 1993 y se estima que 75 % de los lactantes que la padecen tienen un pronóstico adverso, contra 6 % de quienes sobreviven a la infección y sin hipertensión pulmonar.¹² Aún no hay una explicación clara sobre de qué manera la tosferina genera la hipertensión pulmonar. Los hallazgos histopatológicos reportados en 15 autopsias de lactantes que cursaron con neumonía por *B. pertusis* fueron los siguientes: un patrón descendente de infección respiratoria: daño del epitelio traqueal, bronquiolitis necrotizante, hemorragia intraalveolar, daño alveolar difuso, colecciones intra-

alveolares de macrófagos y trombos leucocitarios angiolinfáticos que al ocluir la luz vascular aumentan la presión arterial pulmonar, además de que la vasculatura pulmonar en los lactantes menores de 4 meses es altamente reactiva, dado el engrosamiento muscular de las arterias pulmonares. También se postula que la toxina pertusis inhibe a los receptores de señalización de la angiotensina AT2, cuya función es limitar la proliferación excesiva de las células musculares lisas, por lo que su bloqueo a través de la TP promueve el engrosamiento arterial y la vasoconstricción. Las asociaciones de estos factores determinan la hipoxemia persistente, insuficiencia cardiorrespiratoria, estado de choque y falla orgánica múltiple.^{12,13}

El tratamiento de la tosferina maligna requiere de antibióticos y la terapia de soporte respiratorio, sin embargo, continúa siendo un reto el manejo de las complicaciones, sobre todo la hiperleucocitosis y la hipertensión arterial pulmonar. Los reportes al respecto son de pequeños grupos y descriptivos, la serie de casos revisados se resume en el cuadro 2. López Hernández y colaboradores reportan los resultados de un grupo de 31 pacientes e identificaron que los factores de mortalidad en 20 % de sus ellos fueron la hiperleucocitosis, taquicardia persistente, neumonía e hipertensión arterial pulmonar (OR 18,16.5 y 179, respectivamente). La hiperleucocitosis fue tratada con exanguineotransfusión, notaron mejoría en la reducción de la leucocitosis, sin embargo, no encontraron diferencia significativa en la mortalidad.¹⁴ En otro reporte de 23 casos,⁷ las características de los pacientes que fallecieron presentaron insuficiencia cardiovascular (100 %), hipertensión arterial pulmonar (100 %) y un aumento diario de leucocitos mayor de 10,000/mm³. En 20 (86 %) de los casos, fueron sometidos a alguna modalidad para reducir la cifra de leucocitos (exanguineotransfusión o leucoféresis) y no encontraron diferencias significativas entre aquellos que sobrevivieron versus los fallecidos. Chen y compañeros, en una cohorte de 64 pacientes con tosferina grave, identificaron los siguientes predictores de gravedad ($p < 0.05$): disnea, falta de inmunización con DTPa, menores de 6 meses y la cifra de leucocitos mayor de 28,000/mm³, sugiriendo establecer como biomarcador predictivo la leucocitosis mayor de 27930/mm³ y la exanguineotransfusión para reducir la hiperleucocitosis.¹⁵

Otras opciones de manejo para la hiperleucocitosis son la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), hiperhidratación e hidroxiurea. Al respecto, sabemos que la ECMO no es recurso accesible en nuestro medio y los reportes al respecto han observado que por sí sola la ECMO no es suficiente para resolver la hipertensión pulmonar.

Referencia (# Casos)	Hipertensión pulmonar (13 casos)	Hiperleucocitosis	Mortalidad global
7 Mathilde y Cols. (23 casos)	9 Óxido nítrico inhalado 3 Sildenafil 1 Combinación de ambos	10 Leucodepleción 8 exsanguineotransfusión 2 Leucoféresis	36% Factores asociados a mortalidad: insuficiencia cardiovascular, hipertensión pulmonar, hiperleucocitosis
14 E. López y cols. (31 casos)	5 Canulación en oxigenación por membrana extracorpórea	8 Exsanguineotransfusión	19%
15 Chen y cols. 64 casos	No señalado	64 exsanguineotransfusión	No determinado
16 Nedaa y cols. 5 casos	3 Óxido nítrico inhalado	5 casos 4 leucocitoféresis 1 Hidroxiurea	60%

Cuadro 2. Opciones de manejo de la hipertensión pulmonar y de la hiperleucocitosis en la tosferina maligna, descritas en diversas series de casos.

La hidroxiurea, un agente antineoplásico del grupo de antimetabolitos, se ha planteado recientemente como una alternativa a considerar en el tratamiento de la hiperleucocitosis: su mecanismo de acción es evitar la formación de óxido nítrico, formado como respuesta oxidativa al estrés. Su resultado es la disminución de la adherencia leucocitaria al endotelio pulmonar, asimismo, reduce la cifra de leucocitosis, en un tiempo de 10 a 14 días. Los reportes sobre su empleo son escasos aún y por el momento lo han sugerido para lactantes mayores.¹⁶ La terapia con anti-interleucinas parece que puede en lo futuro ser una opción. Tal como lo sugieren los hallazgos preclínicos, observados en el análisis transcripcional del genoma de los cornetes de ratones expuestos a la infección con Bordetella p., realizados por Wen y colaboradores. En su ensayo preclínico identifican, en la fase inflamatoria inicial de la vía respiratoria, aumento en los niveles de interferón-1, que ocasionan mayor daño inmunopatológico pulmonar e incremento del reclutamiento de neutrófilos al pulmón, además de postular que son los dos eventos fisiopatológicos que determinan el factor pronóstico adverso.¹⁷

Las diversas opciones de tratamiento descritas en la literatura proceden de series de casos y de cohortes con pequeños grupos, de naturaleza descriptiva y retrospectiva, lo que limita la interpretación para realizar recomendaciones al respecto. De ahí la necesidad de diseñar estudios controlados.

CONCLUSIÓN

Para el control de la tosferina es factible y de gran impacto la prevención con la vacunación y esta se debe contemplar para los niveles considerados prioritarios: durante el embarazo, lactantes, adolescencia, cuida-

dores de lactantes y al personal de salud. La tosferina grave o maligna requiere la identificación temprana de las complicaciones de pronóstico adverso, como la hiperleucocitosis, hipertensión arterial pulmonar, taquicardia e hipoxemia persistente. Es necesario la conformación de grupos de trabajo para el diseño de pautas de manejo para estas complicaciones.

REFERENCIAS

1. James D Cherry. The 112 year odyssey of pertussis and pertussis vaccines-mistakes made and implications for the future. J Pediatric Infect Dis Soc. 2019; 8(4): 334-41. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jpids/piz005>
2. 2. González López JJ, Álvarez Aldeán J, Álvarez García FJ, Campins M, Garcés Sánchez M, Gil Prieto R, et al. Epidemiology, prevention and control of pertussis in Spain: new vaccination strategies for life-long protection. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2022; 40(4): 195-203. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2021.04.009>
3. Daniels HL, Sabella C. Bordetella pertussis. Pediatr Rev. 2018; (5): 247-57. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0229>
4. Alerta epidemiológica. Aumento de la tosferina (coqueluche) en la Región de las Américas. Organización Panamericana de la Salud (OPS); 31 de mayo del 2025.
5. Carbonetti N. Pertussis leukocytosis: mechanisms, clinical relevance and treatment. Pathog Dis. 2016; 74(7): ftw087. DOI: 1093/femspd/ftw087.Epub2016
6. Poongundran Namachivayam, Kazuyoshi Shimizu, Warwick Butt. Pertussis: severe clinical presentation in pediatric intensive care and its relation to outcome. Pediatr Crit Care Med. 2007; 8(3): 207-

exacerbate respiratory tract inflammatory response. *Front Immunol.* 2025; 16. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1521970>

11. [Internet]. Disponible en: <https://doi: 10.1097/01.PCC.0000265499>
7. Coquaz Garoudet M, Ploin D, Pouyau R, Hoffmann Y, Baleine JF, Boeuf B, et al. Malignant pertussis in infants: factors associated with mortality in a multi-center cohort study. *Ann Intensive Care.* 2021; 11(1): 70. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13613-021>
8. Ganeshalingham A, McSharry B, Anderson B, Grant C, Beca J. Identifying children at Risk of malignant Bordetella pertussis infection. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18(1): e42-e47. [Internet]. Disponible en: <https://doi:10.1097/PPC>
9. Tosferina. Situación actual de la enfermedad y recomendaciones para el abordaje: desde la prevención al tratamiento. Documento de expertos, Consorcio de Salud Global. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica; 3 de mayo de 2023. [Internet]. Disponible en: <https://slipe.org.2025/05>
10. Boletín informativo No. 7. Situación epidemiológica de Enfermedades prevenibles por vacunación en México. Semana Epidemiológica 20. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud; mayo del 2025. [Internet]. Disponible en: <https://www.gob.mx/uploads>
11. Eby JE, Hoffman CL, Gonyar LA, Hewlett EL. Review of the neutrophil response to Bordetella pertussis infection. *Pathog Dis.* 2015; 73(9): [Internet]. Disponible en: <https://ftv081.doi.1093/femspd/ftv081>
12. Scanlon K, Skerry C, Carbonetti N. Association of pertussis toxin with severe pertussis disease. *Toxins(Basel).* 2019; 11(7): 373. DOI: 10.3390/toxins11070373
13. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, Gal AA, Langston C, Tatti KM, et al. Pathology and pathogenesis of fatal Bordetella pertussis infection in infants. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(3): 328-38. DOI: 10.1086/589753
14. López Fernández E, Ruiz Contreras J, Belda Hoffeinz S, Gómez Sáez F, Sánchez Díaz JI, Rojo Conejo P, et al. Factores de mortalidad en niños con tosferina maligna. *Acta Pediatr Esp.* 2020; 78(3-4): e1-e7.
15. Qihong Chen, Lihua Lin, Shuping Xiong, Dandan Ge, Yungang Yang. Risk factors for severe pertussis in children and the application of Exchange transfusión. *Pediatr Res.* 2025 may 15. DOI: 10.1038/s41390-025-04118
16. Nedaa Aldairi, Hamza Alali, Yasser Kazzaz. Leukoreduction and hydroxyurea in malignant pertussis: a case series. *Clin Case Rep.* 2020; 8(12): 2705-27011. DOI: 10.1002/ccr3.3264
17. Wenwen Jiang, Jiangli Liang, Lukui Cai, Jingyan Li, Qin Gu, Yan Ma, et al. Bordetella pertussis infection activates the type I interferón signaling pathway to